

П. П. ДЕНИСЕНКО

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ

МЕДИЦИНА • 1963

АКАДЕМИЯ МЕД

П. П.

ЦЕ
ХО

(ФАРМАК
ПРИМЕНЕ



ИЗДАТЕЛЬ
ЛЕНИНГРАДСКОЕ

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

П. П. ДЕНИСЕНКО

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ

(ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ)



ИЗДАТЕЛЬСТВО
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1965

«МЕДИЦИНА»

Издание одобрено и рекомендовано к печати
Редакционно-издательским советом Академии
медицинских наук СССР

Книга посвящена последним достижениям в области изучения холинергических синаптических систем мозга и возможностей направленного изменения состояния и функций мозга.

В монографии даны теоретические основы, экспериментальные разработки и обобщен опыт клинического применения новой группы веществ — центральных холинолитиков.

Книга рассчитана на клиницистов различных специальностей, фармакологов, физиологов и биологов.

Im vorliegenden Buch werden die neusten Leistungen auf dem Gebiete der cholinergischen synaptischen Systemen im Hirn und zielbewußte Beeinflussung des Hirnzustandes und seiner Funktionen behandelt.

Hier sind theoretische Grundlagen und experimentelle Erforschungen gegeben und Erfahrungen bei klinischer Anwendung einer neuen Substanzgruppe, nämlich der Zentral-cholinolytika zusammengefaßt.

Das Buch soll den Klinikern verschiedenster Spezialitäten sowie den Pharmakologen, Physiologen und Biologen zu Nutzen kommen.

The book deals with the latest achievements in the field of studying the cholinergic synaptic brain systems and some possibilities of directed change in the state and functions of brain.

In this book the theoretical basis and experimental investigations are given and the clinical practice of applying a new group of drugs — central cholinolytics is generalized.

The book is designed for clinicians of different specialities, pharmacologists, physiologists and biologists.

В течен
рубежными
доказательс
ральной нер
щее время
тилхолин за
медиаторов
Приведен
вают, что ги
зования хими
дении получи
личных иссл
доказательств
импульсов. В
ных синапсов
Пикфорд
(Chang, 1953)
в передаче не
мере, один хол
то легко поня
на ц. н. с. зал
руя передачу
самым можем
ность ц. н. с., а
чение таких во
ский, но и бол
В работах,
Доменжо — (Д
ген), а также в
участии дейст
С. В. Аничкова,
кова, чл.-корр.
профессора М.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава I. Физиологические основы фармакологических эффектов centrally- нодействующих холинолитических средств	9
Вещества преимущественно центрального холинолитического действия —	
Изменения синаптической передачи в центральной нервной системе под влиянием центральных холинолитиков	47
Изменение спонтанной биоэлектрической активности	—
Влияние некоторых centrally-нодействующих холинолитиков на проведение афферентных импульсов	59
Влияние холинолитиков на проведение эфферентных импульсов	77
Заключение	84
Глава II. Экспериментальные обоснования применения центральных холи- нолитиков в практической медицине	87
Влияние центральных холинолитиков на высшую нервную деятель- ность человека и животных	—
Изменения ориентировочной реакции (ОР) и эмоций под влиянием центральных холинолитиков	104
Противосудорожные свойства центральных холинолитиков	118
Повышение центральными холинолитиками устойчивости организма к шокогенным факторам	127
Экспериментальный острый отек — набухание мозга и его предупреж- дение центральными холинолитиками	135
Влияние центральных холинолитиков на некоторые функции нейро- эндокринной системы	144
Изменение некоторых видов обмена под влиянием центральных хо- линолитиков	149
Потенцирование действия снотворных и наркотиков	152
Синерго-антагонизм в действии центральных холинолитиков и аналь- гетиков	158
Эффекты комбинированного применения центральных холинолитиков и других транквилизаторов	175
Некоторые периферические эффекты центральных холинолитиков	183
Заключение	185
Глава III. Применение центральных холинолитиков в практической меди- цине	194
Применение центральных холинолитиков в анестезиологии	—
Применение центральных холинолитиков в невропатологии и психиат- рии	213
Применение центральных холинолитиков в терапии внутренних забо- леваний и токсикологии	244
Побочное действие центральных холинолитиков. Устранение возмож- ных осложнений и меры помощи при передозировках	254
Литература	260

ДОРОГОМУ УЧИТЕЛЮ
ДЕЙСТВИТЕЛЬНОМУ ЧЛЕНУ АМН СССР
ПРОФЕССОРУ С. В. АНИЧКОВУ ПОСВЯЩАЮ

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних трех десятилетий отечественными и зарубежными исследователями были получены многочисленные доказательства химической передачи нервных импульсов в центральной нервной системе (ц. н. с.). Среди известных в настоящее время биологически активных веществ мозга (табл. 1) ацетилхолин занимает значительное, если не ведущее, место среди медиаторов нервных импульсов в мозгу.

Приведенные в таблице данные с несомненностью показывают, что гипотеза А. Ф. Самойлова (1929) о возможности образования химически активных веществ в ц. н. с. при ее возбуждении получила свое завершение в многочисленных работах различных исследователей, представивших большое количество доказательств участия химических факторов в передаче нервных импульсов. Возможно, что эта роль в большей части центральных синапсов принадлежит ацетилхолину.

Пикфорд (Pickford, 1947), Экклз (Eccles, 1951), Чанг (Chang, 1953), Юнг (Jung, 1958) выдвинули положение, что в передаче нервных импульсов в ц. н. с. участвует, по крайней мере, один холинергический нейрон. Если это действительно так, то легко понять, какие возможности направленного воздействия на ц. н. с. заложены в этом. Избирательно усиливая или блокируя передачу импульсов через холинергические синапсы, мы тем самым можем изменить функциональное состояние и деятельность ц. н. с., а также всего организма. Вполне понятно, что изучение таких возможностей представляет не только теоретический, но и большой практический интерес.

В работах, вышедших из лабораторий Бове (Bovet, Рим), Доменжо — (Domènioz, ФРГ), Якобсена — (Jacobsen, Копенгаген), а также выполненных в СССР под руководством и при участии действительного члена АМН СССР профессора С. В. Аничкова, чл.-корр. АМН СССР профессора С. Н. Голикова, чл.-корр. АМН СССР профессора М. Д. Машковского, профессора М. Я. Михельсона и других, было показано, что

Анатомические структуры	Вещества,				
	холин-ацетилаза	ацетил-холин	ацетил-холин-эстераза	допа-5-НТР декарбоксилаза	
	собаки	кошки	собаки	собаки	кошки
	1	2	3	4	5
Мозговые полушария	—	—	—	—	51
Кора	—	—	—	7	—
Обонятельный мозг	—	—	—	—	—
Обонятельная луковица	1,15	1,3	197	5	69
Обонятельный тракт	3,75	—	—	—	930
Грушевидная область	3,75	—	466	16	159
Гиппокамп (аммонов рог)	2,60	—	238	16	81
Неопаллиум	—	—	—	—	39
Двигательная область	3,00	—	178	—	—
Соматосенсорная область	—	—	150	—	—
Зрительная область	1,33	—	107	—	51
Слуховая область	—	—	162	—	69
Поясная извилина	—	—	203	—	51
Базальные ганглии	7,0	—	—	—	—
Миндалевидное ядро	10,0	—	—	18	291
Полосатое тело	—	2,7	—	—	—
Хвостатое ядро	13,25	—	3936	306	1260
Чечевицеобразное ядро	—	—	2606	—	—
Скорлупа	—	—	—	—	—
Бледный шар	—	—	—	—	—
Белое вещество	—	0,6	—	—	—
Мозолистое тело	—	2,1	16	4	120
Внутренняя капсула	—	1,3	—	4	—
Промежуточный мозг	—	—	—	—	—
Таламус (зрительный бугор)	3,10	3,0	—	38	400
Боковые ядра	—	—	409	—	600
Медиальные ядра	—	—	—	8	99
Боковые коленчатые тела	2,60	—	430	7	129
Медиальные коленчатые тела	3,20	—	316	117	750
Гипоталамус	2,00	1,9	323	—	—
Сосочковые тела	—	—	—	—	780
Надбугорье (эпиталамус)	—	—	50	—	159
Нейрогипофиз	—	—	11	—	51
Зрительный нерв	0,00	0,3	86	7	—
Зрительный тракт	—	1,6	—	98	648
Средний мозг	—	—	—	—	522
Центральное серое вещество	—	—	—	—	201
Верхние бугорки	2,30	1,7	932	—	201
Нижние »	1,40	—	364	—	540
Красное ядро	—	—	452	—	—
Черное вещество	—	—	—	—	—

ществ и ферментов, участвующих в синтезе и инактивации этих веществ

ферменты										
5-НТ		допамин	норадреналин	аминоксидаза	катехол О-метилтрансфераза	гистамин	глутаминамидокарбоксилаза	γ-аминомасляная кислота	вещество Р	
собаки	кошки	собаки	собаки	собаки	обезьяна	собаки	обезьяна	крысы	собаки	человек
6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
—	—	0,08	—	—	—	—	—	—	—	—
0,2	—	—	—	819	0,65	—	—	2,0	4,8	—
0,4	—	—	0,05	573	—	—	—	3,2	5,5	—
—	—	—	—	—	—	50	—	3,2	5,5	—
0,9	1,6	—	0,12	926	—	—	—	—	29	—
0,6	—	0,13	0,04	1176	0,60	80	9,9	—	15	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,7	—	0,18	—	0,58	70	13,3	—	19	43
—	—	—	0,19	—	—	70	—	—	—	39
—	—	—	0,04	—	—	70	18,4	—	7	—
—	1,4	—	0,05	—	—	—	—	—	—	—
—	0,4	—	0,09	—	—	70	—	—	—	85
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,1	1,8	—	0,06	968	0,37	140	14,7	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,7	1,6	5,90	0,06	935	0,78	140	16,2	—	46	85
—	—	1,63	0,08	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	0,82	—	16,4	—	—	64
—	—	—	—	—	0,82	—	33,4	—	—	112
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	0,08	466	0,82	<50	0,1	0,6	6	2
—	—	—	—	466	—	—	—	—	—	—
—	—	0,09	0,17	—	—	—	—	—	—	—
0,6	0,4	—	—	940	—	—	—	—	—	—
—	—	—	0,08	—	—	—	13,2	3,5	12,5	12
—	—	—	0,24	—	—	220	—	—	8,4	—
—	—	—	0,07	844	—	260	—	—	11	—
—	—	—	0,13	—	—	140	6,5	—	—	5
1,7	2,5	0,26	1,03	1624	0,73	270	—	—	—	37
—	—	—	0,41	—	—	—	20,5	3,5	70	102
—	—	—	0,28	—	—	740	—	—	—	34
—	—	—	—	—	—	340	—	—	—	—
—	—	—	0,02	—	1,46	11400	—	—	—	—
—	—	—	—	701	—	<50	0,1	—	—	—
1,0	—	0,2	0,37	842	—	—	—	—	6	—
—	—	—	0,40	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	0,16	—	—	220	—	—	68	—
—	0,76	—	0,11	—	0,96	218	21	—	76	119
—	—	—	0,26	—	0,96	200	—	—	20	55
—	—	—	—	—	—	215	—	—	20	141
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	699

Распределение в мозгу различных животных биологически активных ве-

Анатомические структуры	Вещества,				
	холин-ацетилаза	ацетил-холин	ацетил-холин-эстераза	допа-5-НТР декарбоксилаза	
	собаки	кошки	собаки	собаки	кошки
	1	2	3	4	5
Мозговые полушария	—	—	—	—	51
Кора	—	—	—	7	—
Обонятельный мозг	—	—	—	—	—
Обонятельная луковица	1,15	1,3	197	5	69
Обонятельный тракт	3,75	—	—	—	930
Грушевидная область	3,75	—	466	16	159
Гиппокамп (аммонов рог)	2,60	—	238	16	81
Неопаллиум	—	—	—	—	39
Двигательная область	3,00	—	178	—	—
Соматосенсорная область	—	—	150	—	—
Зрительная область	1,33	—	107	—	51
Слуховая область	—	—	162	—	69
Поясная извилина	—	—	203	—	51
Базальные ганглии	7,0	—	—	—	—
Миндалевидное ядро	10,0	—	—	18	291
Полосатое тело	—	2,7	—	—	—
Хвостатое ядро	13,25	—	3936	306	1260
Чечевицеобразное ядро	—	—	2606	—	—
Скорлупа	—	—	—	—	—
Бледный шар	—	—	—	—	—
Белое вещество	—	0,6	—	—	—
Мозолистое тело	—	2,1	16	4	120
Внутренняя капсула	—	1,3	—	4	—
Промежуточный мозг	—	—	—	—	—
Таламус (зрительный бугор)	3,10	3,0	—	38	400
Боковые ядра	—	—	409	—	—
Медиальные ядра	—	—	—	—	600
Боковые коленчатые тела	2,60	—	430	8	99
Медиальные коленчатые тела	3,20	—	316	7	129
Гипоталамус	2,00	1,9	323	117	750
Сосочковые тела	—	—	—	—	—
Надбугорье (эпиталамус)	—	—	—	—	780
Нейрогипофиз	—	—	50	—	159
Зрительный нерв	0,00	0,3	11	—	51
Зрительный тракт	—	—	86	7	—
Средний мозг	—	1,6	—	98	648
Центральное серое вещество	—	—	—	—	522
Верхние бугорки	2,30	1,7	932	—	201
Нижние »	1,40	—	364	—	201
Красное ядро	—	—	452	—	540
Черное вещество	—	—	—	—	—

Таблица 1

веществ и ферментов, участвующих в синтезе и инактивации этих веществ

ферменты										
5-НТ		допамин	норадреналин	аминоксидаза	катехол-О-метилтрансфераза	гистамин	глутаминдекарбоксилаза	γ-аминомасляная кислота	вещество Р	
собаки	кошки	собаки	собаки	собаки	обезьяна	собаки	обезьяна	крысы	собаки	человек
6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
—	—	0,08	—	—	—	—	—	—	—	—
0,2	—	—	—	819	0,65	—	—	2,0	4,8	—
0,4	—	—	0,05	573	—	—	—	3,2	5,5	—
—	—	—	—	—	—	50	—	3,2	5,5	—
0,9	1,6	—	0,12	926	—	—	—	—	29	—
0,6	—	0,13	0,04	1176	0,60	80	9,9	—	15	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,7	—	0,18	—	0,58	70	13,3	—	19	43
—	—	—	0,19	—	—	70	—	—	—	39
—	—	—	0,04	—	—	70	18,4	—	7	—
—	1,4	—	0,05	—	—	—	—	—	—	—
—	0,4	—	0,09	—	—	70	—	—	—	85
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,1	1,8	—	0,06	968	0,37	140	14,7	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,7	1,6	5,90	0,06	935	0,78	140	16,2	—	46	85
—	—	1,63	0,08	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	0,82	—	16,4	—	—	64
—	—	—	—	—	0,82	—	33,4	—	—	112
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	0,08	466	0,82	<50	0,1	0,6	6	2
—	—	—	—	466	—	—	—	—	—	—
—	—	0,09	0,17	—	—	—	—	—	—	—
0,6	0,4	—	—	940	—	—	13,2	3,5	12,5	12
—	—	—	0,08	—	—	220	—	—	8,4	—
—	—	—	0,24	—	—	260	—	—	11	—
—	—	—	0,07	844	—	140	6,5	—	—	5
—	—	—	0,13	—	—	270	—	—	—	37
1,7	2,5	0,26	1,03	1624	0,73	—	20,5	3,5	70	102
—	—	—	0,41	—	—	740	—	—	—	34
—	—	—	0,28	—	—	340	—	—	—	—
—	—	—	—	—	1,46	11400	—	—	—	—
—	—	—	0,02	—	—	<50	0,1	—	6	—
—	—	—	—	701	—	—	—	—	—	—
1,0	—	0,2	0,37	842	—	—	—	—	—	—
—	—	—	0,40	—	—	220	—	—	68	—
—	—	—	0,16	—	0,96	218	21	—	76	119
—	0,76	—	0,11	—	0,96	200	—	—	20	55
—	—	—	0,26	—	—	215	—	—	20	141
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	699

Анатомические структуры	Вещества,				
	холин-ацетилаза	ацетил-холин	ацетил-холин-эстераза	допа-5-НТР декарбоксилаза	
	собаки	кошки	собаки	собаки	кошки
	1	2	3	4	5
Мозжечок	0,09	0,2	1075	<9	21
Ножки	0,33	—	290	—	—
Мост	—	3,2	—	28	300
Ретикулярная формация ствола мозга	—	—	—	—	—
Продолговатый мозг	—	1,6	—	32	219
Пирамиды	—	0,2	82	—	—
Нежное и клиновидные ядра	—	—	477	—	—
Ядра олив	—	—	—	—	90
Слуховое поле	—	—	—	—	—
Постремальное поле	—	—	—	—	—
Спинной мозг	—	1,6	—	—	—
Серое вещество	—	3,0	611	—	—
Белое вещество задних столбов	—	0,04	36	—	—
Задние корешки	0,01	0,04	34	—	—
Передние корешки	11,05	15,02	149	—	—

Примечание.

- 1-я графа — количество (в мг) образующегося ацетилхолина в 1 г ткани в 1 ч (Гебб и Сильва, 1956).
 2-я » — $\mu\text{г/г}$ (Мак Интош, 1941).
 3-я » — $\mu\text{мл CO}_2$, выделенного 1 г ткани за 10 мин при инкубации с ацетил- β -метилхолином (Бурген и Чипмен, 1951).
 4-я » — $\mu\text{г 5-НТ}$ в 1 г в 1 ч (Богданский, Вейсбах и Уденфриенд — Bogdanski, Weissbach a. Udenfriend, 1957).
 5-я » — $\mu\text{г допамина}$, образующегося в 1 г ткани за 3 ч (Кунтцман, Шор, Богданский, Броди — Kuntzman, Shore, Bogdanski a. Brogie, 1961 г.).
 6-я » — $\mu\text{г/г}$ (Богданский с соавт., 1957).
 7-я графа — $\mu\text{г/г}$ (Кунтцман с соавт., 1961).

такие холинолитические средства, как амизил (бенактизин), пентафен (парпанит), спазмолитин (тразентин) и другие, способны оказывать блокирующее влияние не только на периферические, но и на центральные холинергические синаптические системы. Доказательством этому служили данные опытов по предупреждению и устранению с помощью холинолитиков центральных эффектов никотина, ареколина, антихолинэстеразных средств, а также данные опытов о влиянии холинонегативных веществ

ферменты										
5-НТ		допамин	норадреналин	амино-оксидаза	катехол-О-метилтрансфераза	гистамин	глута-миндекарбоксилаза	г-аминомасляная кислота	вещество Р	
собаки	кошки	собаки	собаки	собаки	обезьяна	собаки	обезьяна	крысы	собаки	человек
6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<0,1	—	0,03	0,07	930	0,34	<50	9,7	1,6	1,6	—
—	—	—	—	—	—	—	1,0	—	41	3
0,4	0,33	0,10	0,41	936	0,79	<15	0,1	1,7	—	3
—	—	—	0,35	—	—	—	11,1	—	—	—
0,6	0,13	0,13	0,37	1117	—	—	4,8	1,5	25	—
—	—	—	0,06	—	—	—	0,28	—	6	—
—	—	—	0,11	—	—	<25	—	—	110	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
—	—	—	0,39	—	—	<30	—	—	—	—
—	—	—	1,04	—	0,94	920	—	—	290	—
—	—	—	—	—	—	<40	1,4	—	29	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	68	—
—	—	—	—	—	0,65	—	—	—	27	—
—	—	—	0,01	—	—	—	—	—	40	—
—	—	—	0,06	—	—	—	—	—	6	—

8-я графа — $\mu\text{г/г}$ (Карлсон — Carlsson, 1959).

9-я » — $\mu\text{г/г}$ (Фогт, 1957; Карлсон, 1959).

10-я » — $\mu\text{г 5-НТ}$, разрушенного в 1 г в 1 ч (Богданский с соавт., 1957).

11-я » — $\mu\text{М}$ в 1 кг за 90 мин (Аксельрод, Вейл-Малгерб и Томчик — Axelrod, Weil-Malherb, a. Tomchick, 1957).

12-я » — нг/г (Адам — Adam, 1961).

13-я » — $\mu\text{г ГАМК}$, образующейся в 1 кг за 1 ч (Лоуэ, Робинс, и Ейерман — Lowe, Robins, Eggerman, 1958).

14-я » — $\mu\text{М/г}$; таламус и гипоталамус вместе (Берл и Уэлш — Berl a. Waelsh, 1958).

15-я » — ед./г (Емин, Грофорд и Гэддум, 1954).

16-я » — ед./г (Цеттлер и Шлоссер, 1955).

на высшую нервную деятельность (в. н. д.) человека и животных, на биоэлектрическую активность мозга и др.

Накопленные данные по центральному действию некоторых известных холинолитиков позволили профессору С. В. Аничкову в 1958 г. высказать предположение, что центральные холинолитические свойства присущи, по-видимому, и другим соединениям подобного строения (эферы ароматических кислот и аминокислот) и что в силу относительного преобладания центрального

Анатомические структуры	Вещества				
	холин-ацетилаза	ацетил-холин	ацетил-холин-эстераза	допа-5-НТР декарбоксилаза	
	собаки	кошки	собаки	собаки	кошки
	1	2	3	4	5
Мозжечок	0,09	0,2	1075	<9	21
Ножки	0,33	—	290	—	—
Мост	—	3,2	—	28	300
Ретикулярная формация ствола мозга	—	—	—	—	—
Продолговатый мозг	—	1,6	—	32	219
Пирамиды	—	0,2	82	—	—
Нежное и клиновидные ядра	—	—	477	—	—
Ядра олив	—	—	—	—	—
Слуховое поле	—	—	—	—	90
Постремальное поле	—	—	—	—	—
Спинной мозг	—	1,6	—	—	—
Серое вещество	—	3,0	611	—	—
Белое вещество задних столбов	—	0,04	36	—	—
Задние корешки	0,01	0,04	34	—	—
Передние корешки	11,05	15,02	149	—	—

Примечание.

- 1-я графа — количество (в мг) образующегося ацетилхолина в 1 г ткани в 1 ч (Гебб и Сильва, 1956).
 2-я » — $\mu\text{г/г}$ (Мак Интош, 1941).
 3-я » — $\mu\text{мл CO}_2$, выделенного 1 г ткани за 10 мин при инкубации с ацетил- β -метилхолином (Бурген и Чипмен, 1951).
 4-я » — $\mu\text{г 5-НТ}$ в 1 г в 1 ч (Богданский, Вейсбах и Уденфриенд — Bogdanski, Weissbach a. Udenfriend, 1957)
 5-я » — $\mu\text{г допамина}$, образующегося в 1 г ткани за 3 ч (Кунтцман, Шор, Богданский, Броди — Kuntzman, Shore, Bogdanski a. Brogie, 1961 г.)
 6-я » — $\mu\text{г/г}$ (Богданский с соавт., 1957).
 7-я графа — $\mu\text{г/г}$ (Кунтцман с соавт., 1961).

такие холинолитические средства, как амизил (бенактизин), пентафен (парпанит), спазмолитин (тразентин) и другие, способны оказывать блокирующее влияние не только на периферические, но и на центральные холинергические синаптические системы. Доказательством этому служили данные опытов по предупреждению и устранению с помощью холинолитиков центральных эффектов никотина, ареколина, антихолинэстеразных средств, а также данные опытов о влиянии холинонегативных веществ

Продолжение

ферменты											
5-НТ		допамин	норадреналин	аминоксидаза	катехол-О-метилтрансфераза	гистамин	глутаминдекарбоксилаза	γ-аминомасляная кислота	вещество Р		
собаки	кошки	собаки	собаки	собаки	обезьяна	собаки	обезьяна	крысы	собаки	человек	
6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<0,1	—	0,03	0,07	930	0,34	<50	9,7	1,6	1,6	—	
—	—	—	—	—	—	—	1,0	—	41	3	
0,4	0,33	0,10	0,41	936	0,79	<15	0,1	1,7	—	3	
—	—	—	0,35	—	—	—	11,1	—	—	—	
0,6	0,13	0,13	0,37	1117	—	—	4,8	1,5	25	—	
—	—	—	0,06	—	—	—	0,28	—	6	—	
—	—	—	0,11	—	—	<25	—	—	110	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	
—	—	—	0,39	—	—	<30	—	—	—	—	
—	—	—	1,04	—	0,94	920	—	—	290	—	
—	—	—	—	—	—	<40	1,4	—	29	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	68	—	
—	—	—	—	—	0,65	—	—	—	27	—	
—	—	—	0,01	—	—	—	—	—	40	—	
—	—	—	0,06	—	—	—	—	—	6	—	

8-я графа — $\mu\text{г/г}$ (Карлсон — Carlsson, 1959).

9-я » — $\mu\text{г/г}$ (Фогт, 1957; Карлсон, 1959).

10-я » — $\mu\text{г 5-НТ}$, разрушенного в 1 г в 1 ч (Богданский с соавт., 1957).

11-я » — $\mu\text{М}$ в 1 кг за 90 мин (Аксельрод, Вейл-Малгерб и Томчик — Axelrod, Weil-Malherb, a. Tomchick, 1957).

12-я » — $\mu\text{г/г}$ (Адам — Adam, 1961).

13-я » — $\mu\text{г ГАМК}$, образующейся в 1 кг за 1 ч (Лоуэ, Робинс, и Ейерман — Lowe, Robins, Egerman, 1958).

14-я » — $\mu\text{М/г}$; таламус и гипоталамус вместе (Берл и Уэлш — Berl a. Waelsh, 1958).

15-я » — ед./г (Емин, Грофорд и Гэддум, 1954).

16-я » — ед./г (Цеттлер и Шлоссер, 1955).

на высшую нервную деятельность (в. н. д.) человека и животных, на биоэлектрическую активность мозга и др.

Накопленные данные по центральному действию некоторых известных холинолитиков позволили профессору С. В. Аничкову в 1958 г. высказать предположение, что центральные холинолитические свойства присущи, по-видимому, и другим соединениям подобного строения (эфиры ароматических кислот и аминоспиртов) и что в силу относительного преобладания центрального

холинолитического действия над периферическим такие вещества, вероятно, могут быть выделены в особую группу так называемых центральных холинолитиков.

Термин «центральные холинолитики» был одобрен и принят IX Всесоюзным съездом физиологов, биохимиков и фармакологов в Минске в июне 1959 г. (П. П. Деписенко, 1959а) и в настоящее время широко применяется в отечественной и зарубежной литературе.

Центральные холинолитики обладают некоторыми общими химическими чертами — большинство из них представляет собой эфиры ароматических кислот и аминоспиртов. Наиболее простым соединением такого рода является дифенилуксусный эфир диэтиламиноэтанола — спазмолитин (дифацил), в свое время предложенный в качестве спазмолитика — заменителя атропина, но, согласно многочисленным исследованиям последних лет, оказывающий выраженное центральное и относительно слабое периферическое н- и м-холинолитическое действие. Еще более сильное центральное блокирующее влияние на холинергическую синаптическую передачу нервных импульсов оказывает амизил (диазил, бенактизин), отличающийся от спазмолитина наличием гидроксила в кислотной части молекулы.

К центральным холинолитикам должны быть отнесены и некоторые другие холинолитики, применяющиеся как антипаркинсонические препараты (тропацин), как спазмолитические средства (апрофен), а также новые синтетические соединения (метамизил) и др. Перечисленными препаратами далеко не исчерпывается весь список веществ, объединенных в настоящее время в группу центральных холинолитиков.

Учитывая, что в патогенезе многих заболеваний значительную, если не основную, роль играет нервная система, вещества, способные изменять ее функциональное состояние, изменять уровень синаптической передачи, находят признание и широкое применение в лечебной практике. Такие вещества позволяют изменять в нужном направлении регуляторные процессы и тем самым влиять на состояние, трофику и функции многих органов и систем. В этом отношении большие возможности направленного воздействия представляют вещества, избирательно влияющие на синаптическую передачу нервных импульсов в ц. н. с., в частности центральные холинолитики. Эти препараты могут изменять проведение афферентных и эфферентных импульсов, вызывать сдвиги в межцентральных отношениях, изменять уровень физиологической деятельности мозга в широком диапазоне. Это обуславливает возможности использовать центральные холинолитики в различных областях практической медицины.

Процес
напы схем
а) приходя
холина в о
шийся ацети
ствие чего и
последней;
структурах
1914—1915;
1951; Пэтон
тош — Birks,
В соответ
ронной перед
нарушить ил
воздействия
все фармако
передачу нер
сколькс групп
лина в нервн
1951; Пэтон и
baek, 1954; Ху
щества, соедин
щие неактивн
ненты (Пэтон
с рецептивной
что приводит к
тиахолина, т. е.
Zaimis, 1953; Т
рующая

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЦЕНТРАЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ВЕЩЕСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Процесс прохождения импульсов через холинергические синапсы схематично может быть изображен следующим образом: а) приходящие нервные импульсы вызывают выделение ацетилхолина в области пресинаптических окончаний; б) выделившийся ацетилхолин воздействует на клеточную мембрану, вследствие чего изменяется заряд (деполяризация) и проницаемость последней; в) возникновение импульса в постсинаптических структурах и продвижение его по нервному волокну (Дейл, 1914—1915; Коуэн — Cowan, 1937; Нахманзон, 1945; Бурген, 1951; Пэтон и Перри — Paton a. Perry, 1953; Бёркс, Мак-Интош — Birks, McIntosh, 1957).

В соответствии с таким представлением о механизме межнейронной передачи нервного импульса можно предположить, что нарушить или усилить прохождение импульсов можно путем воздействия хотя бы на одно из этих звеньев (рис. 1). Поэтому все фармакологические агенты, нарушающие холинергическую передачу нервных импульсов, могут быть подразделены на несколько групп: а) вещества, угнетающие образование ацетилхолина в нервных окончаниях (Уэско и Рикер — Wascoe a. Riker, 1951; Пэтон и Перри, 1953; Кастилло и Енгбэк — Castillo a. Engbaek, 1954; Хуттер и Кастиял — Hutter a. Kastial, 1954); б) вещества, соединяющиеся с рецептивной субстанцией и образующие неактивные (нечувствительные к ацетилхолину) комплексы (Пэтон и Перри, 1953); в) вещества, соединяющиеся с рецептивной субстанцией и образующие активный комплекс, что приводит к такому же эффекту, как воздействие самого ацетилхолина, т. е. к деполяризации клеточных мембран (Займис — Zaimis, 1953; Тезлефт — Thesleft, 1955); г) вещества, инактивирующие холинэстеразу и нарушающие передачу нервных

импульсов за счет избыточного накопления эндогенного ацетилхолина и гипердеполяризации; д) фармакологические агенты, действующие на постсинаптические элементы, повреждающие стабильность мембран или изменяющие порог чувствительности синапсов к медиатору (Экклз, 1946).

С. А. Аничков (1952) предложил термины «холинореактивная система» и «адренореактивная система» для обозначения той части клетки, которая контактирует с нервным окончанием и чувствительна к медиатору. Поскольку в дальнейшем было

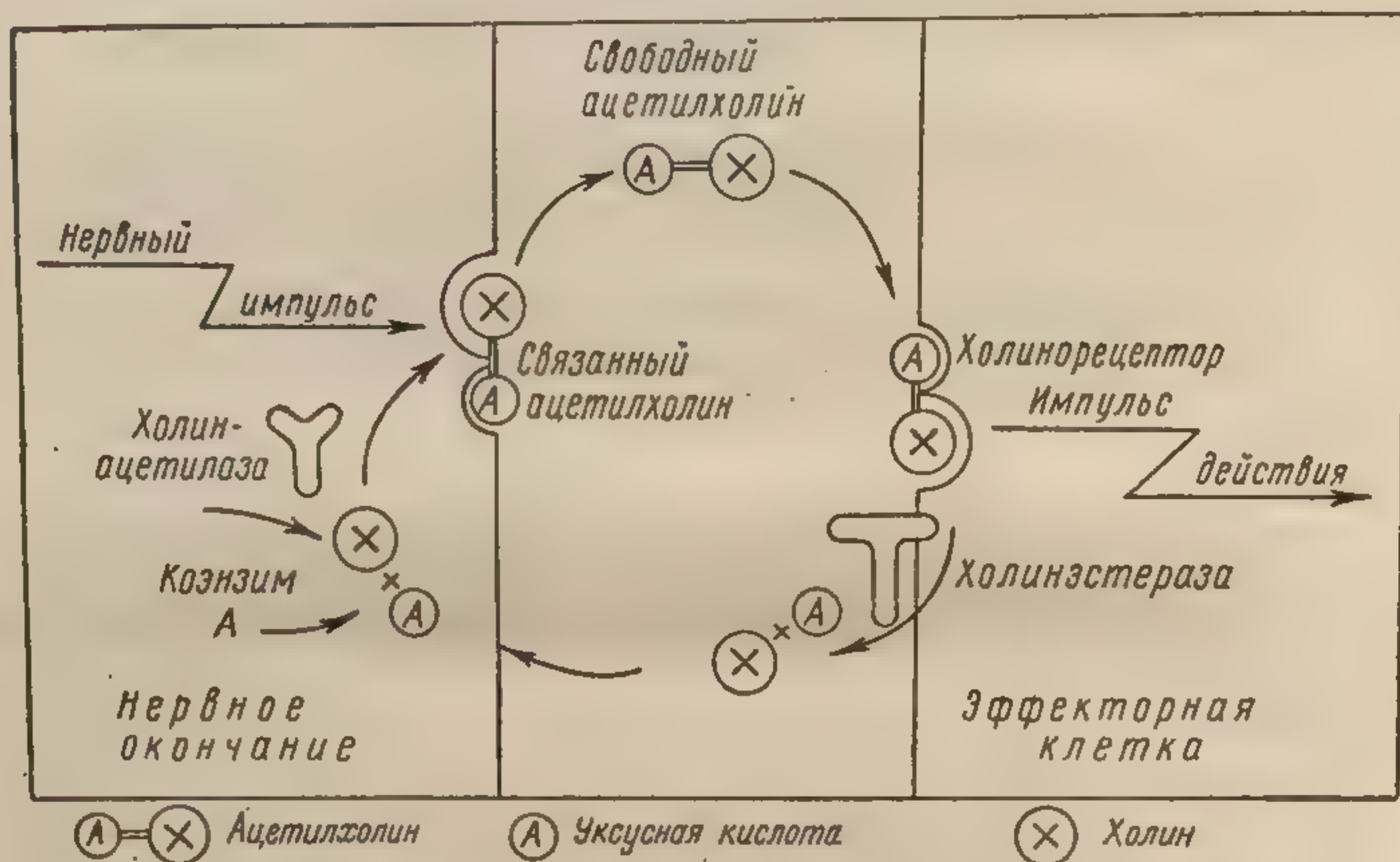


Рис. 1. Схематическое изображение передачи нервного импульса в холинергическом синапсе.

установлено значительное отличие в реакции холинореактивных систем на вводимые извне яды, то по избирательной чувствительности все холинореактивные системы были подразделены на М(мускарино)- и Н(никотино)-реактивные. Распределение холинореактивных систем в организме неравномерное, что видно из следующей схемы.

Схема распределения в организме Н- и М-холинореактивных систем:

Н-холинореактивные системы содержатся в:

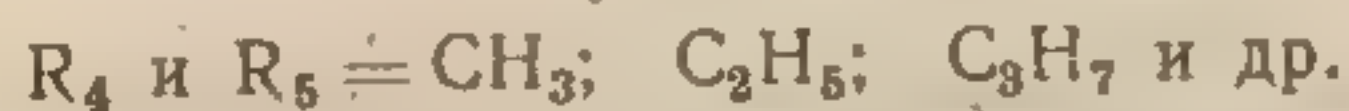
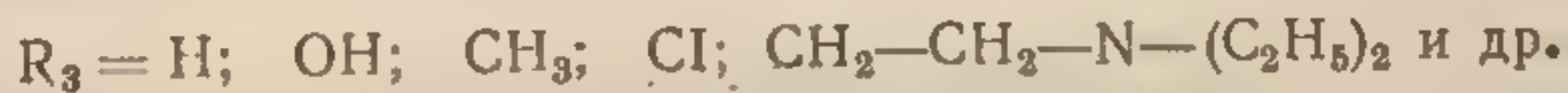
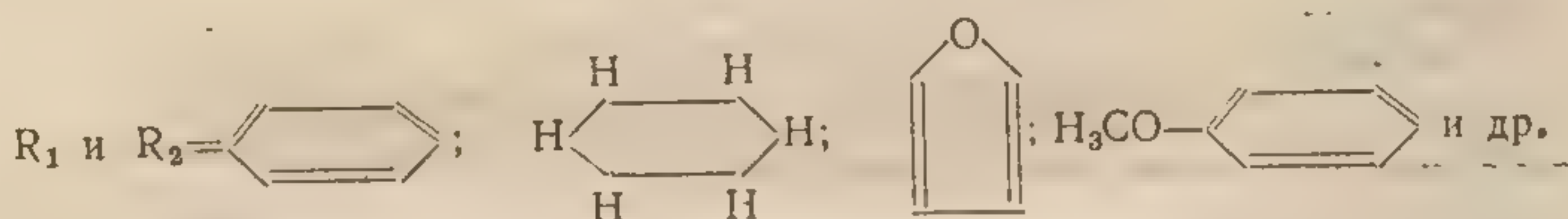
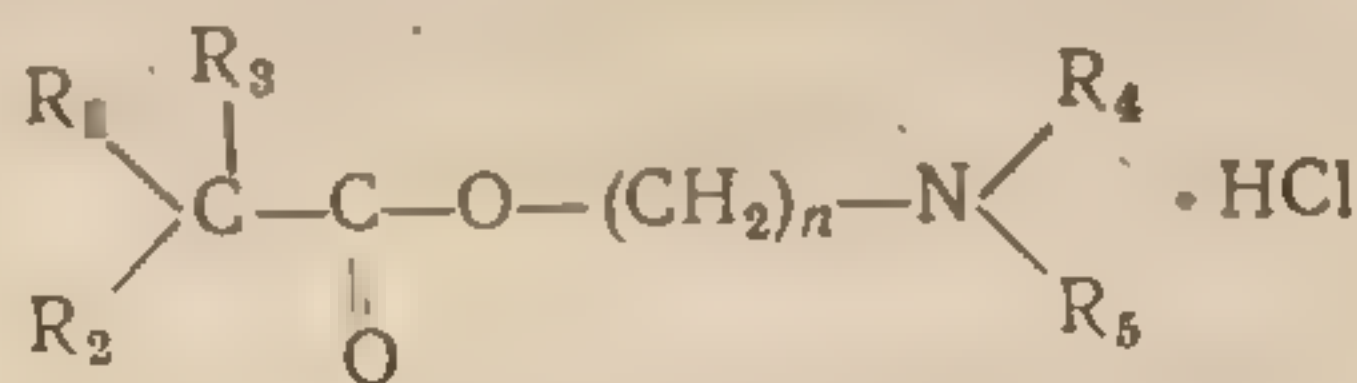
1. Ц. н. с.
2. Симпатических и парасимпатических ганглиях.
3. Нейрогипофизе.
4. Надпочечниках.
5. Хеморецепторах сосудов.
6. Каротидном клубочке (синусе).
7. Скелетных мышцах.

М-холинореактивные системы содержатся в:

1. Ц. н. с.
2. Всех органах, получающих постганглионарные парасимпатические нервы (сердце, бронхи, желудочно-кишечный тракт, железы, сосуды, глаз).
3. Потовых железах.

Холинореактивные системы организма проявляют избирательную чувствительность не только к никотину и мускарину (ареколину), но также избирательно реагируют на введенные извне синтетические и природные вещества, блокирующие передачу импульсов в холинергических синапсах. В зависимости от выраженности влияния на те или иные холинореактивные системы эти вещества подразделяются на М- и Н-холинолитики, а по избирательности (локализации) проявления холинолитического действия все они объединены в группы: ганглиоблокаторов, курареподобных средств, группу атропина и группу центрально действующих агентов (С. В. Аничков, 1958).

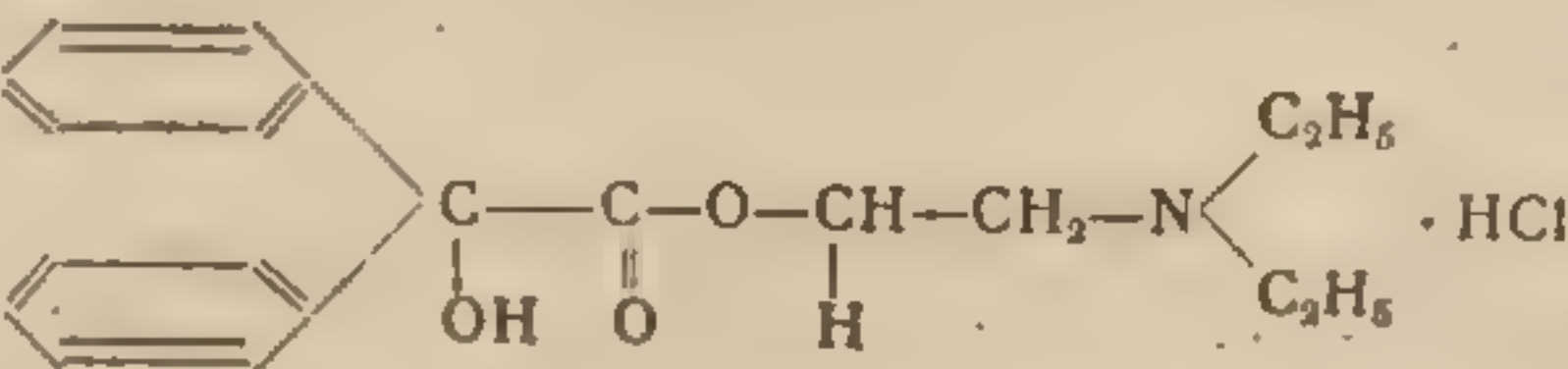
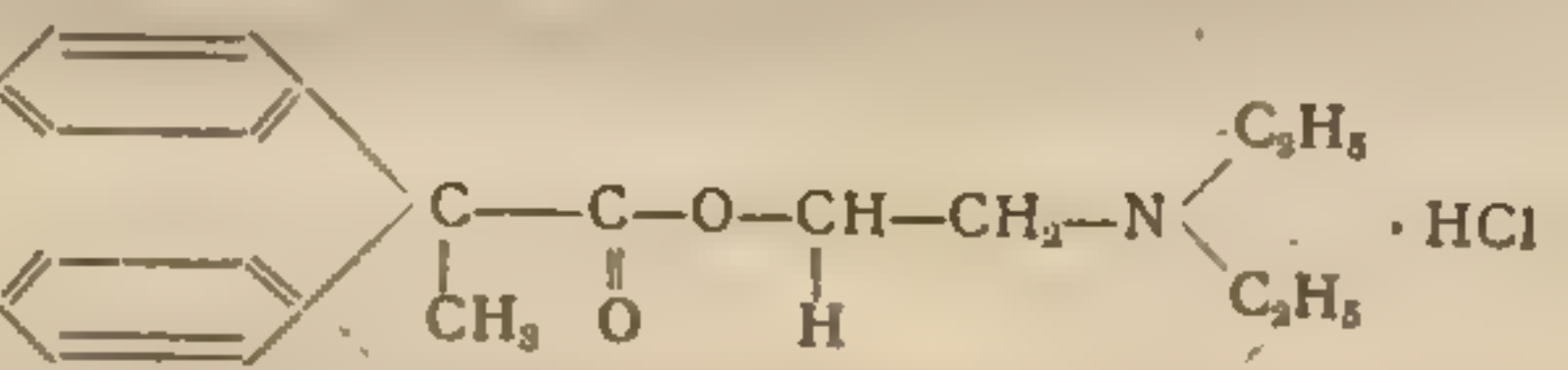
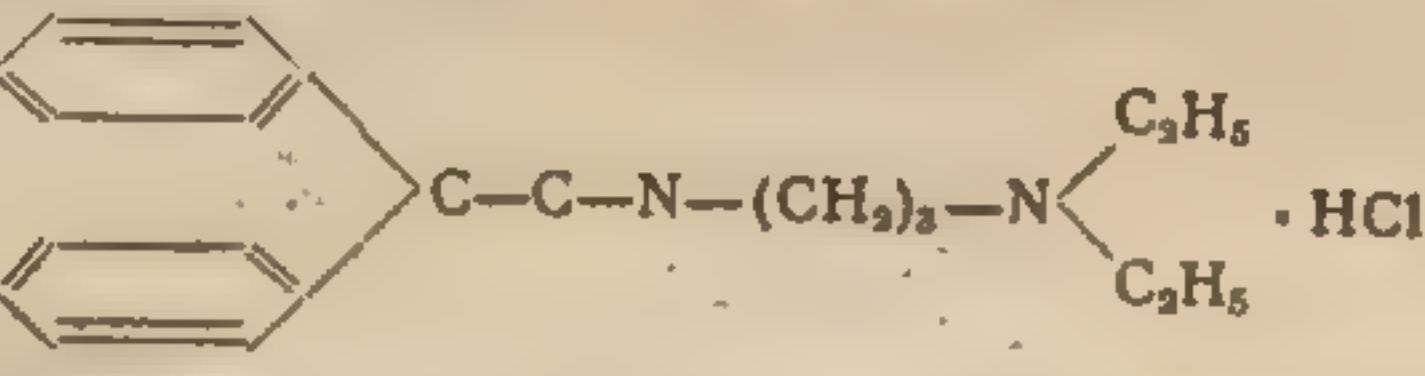
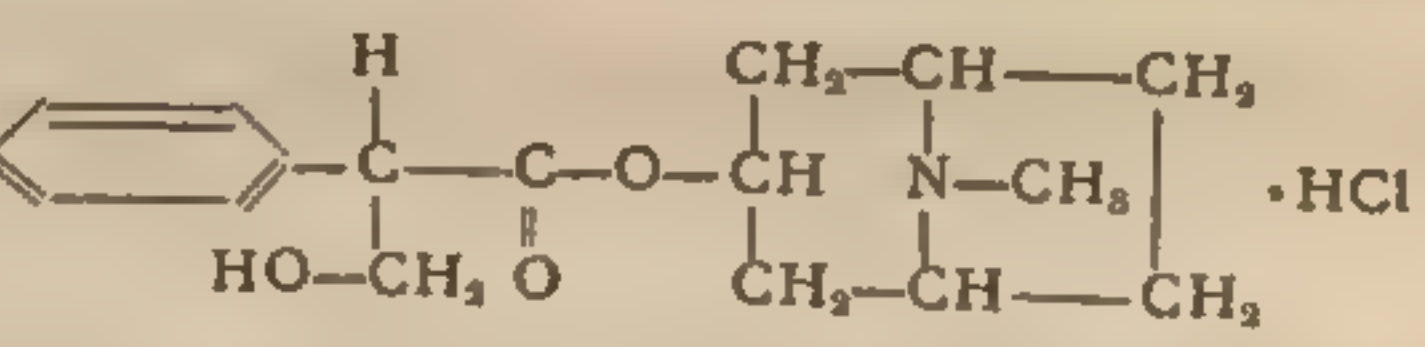
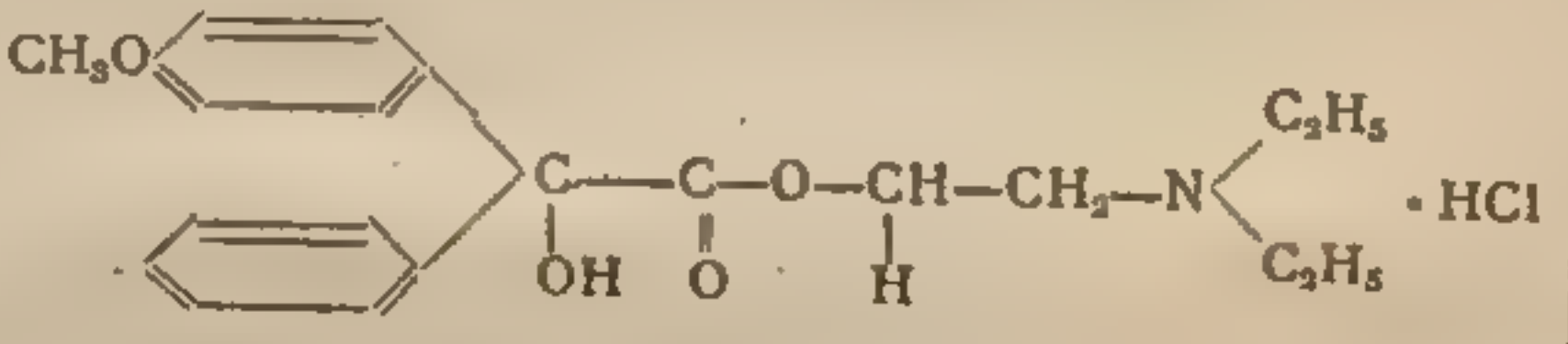
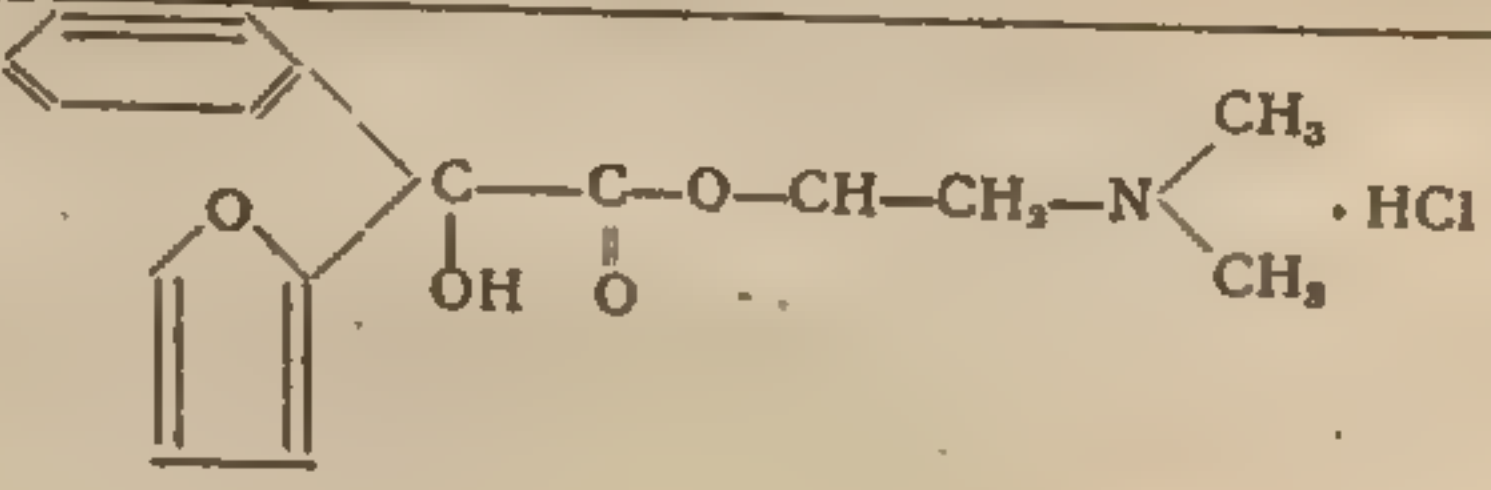
Среди обширного класса холинолитиков — веществ, блокирующих передачу нервных импульсов в холинергических структурах, — имеется значительная группа сложных эфиров, действие которых проявляется не только на периферических, но и на центральных синапсах. Эти соединения в большинстве случаев имеют общую структуру:



В многочисленных работах советских и зарубежных исследователей были подробно изучены холинолитические, спазмолитические, местноанестезирующие, антигистаминные и антисеротонинные свойства этих соединений, и первоначально большинство из них вошло в практическую медицину как препараты периферического действия. Однако впоследствии было установлено, что главной особенностью фармакологической активности таких соединений является блокада центральных холинергических синаптических систем. Доказательствам последнего и посвящена настоящая глава. Главные представители таких веществ указаны в табл. 2.

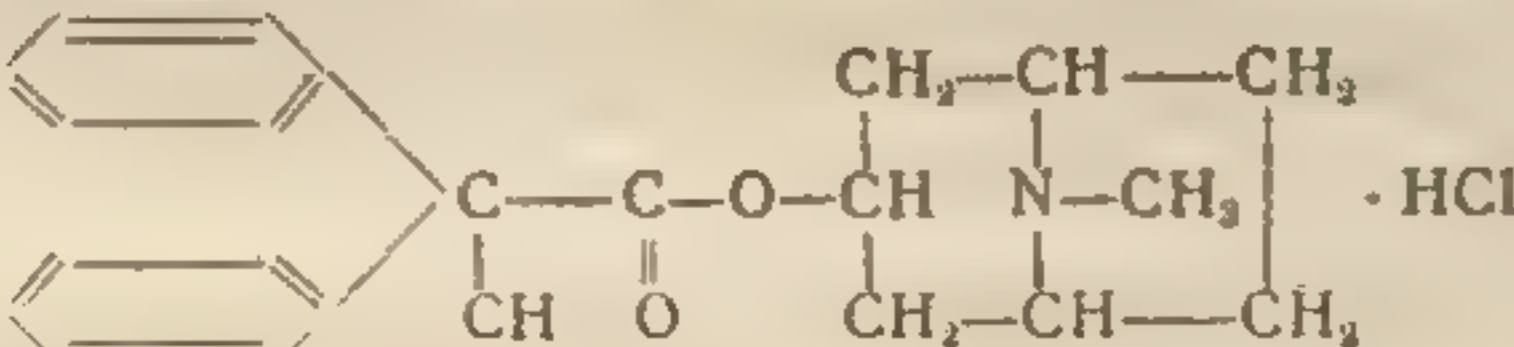
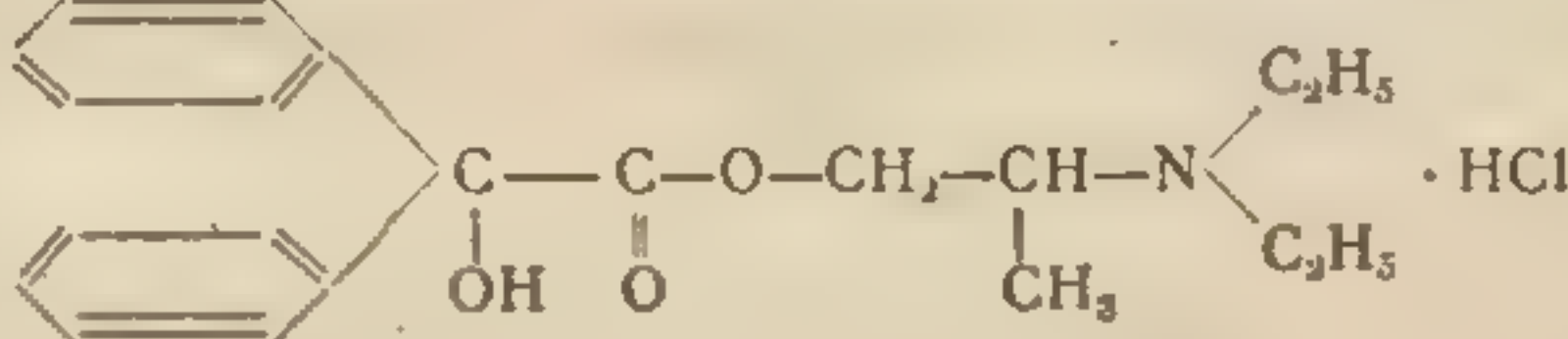
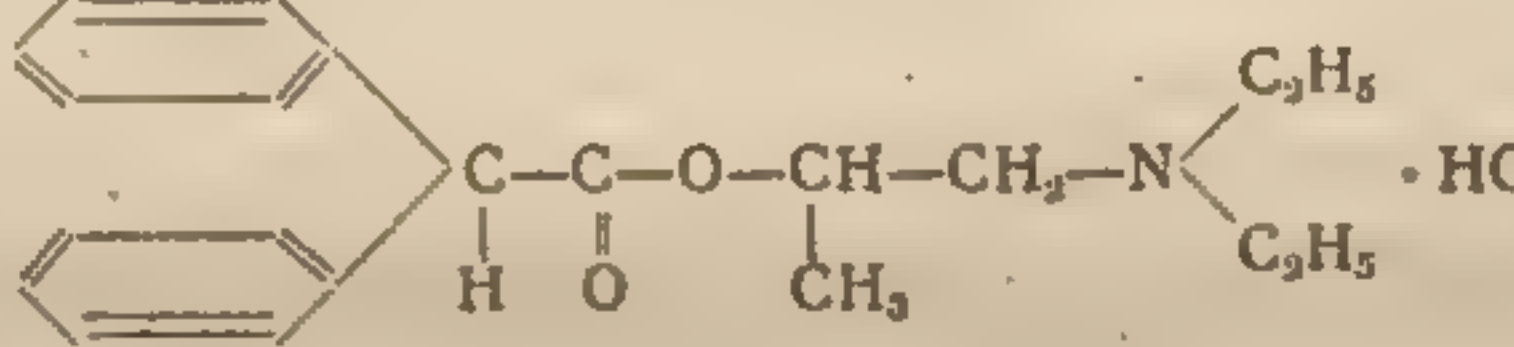
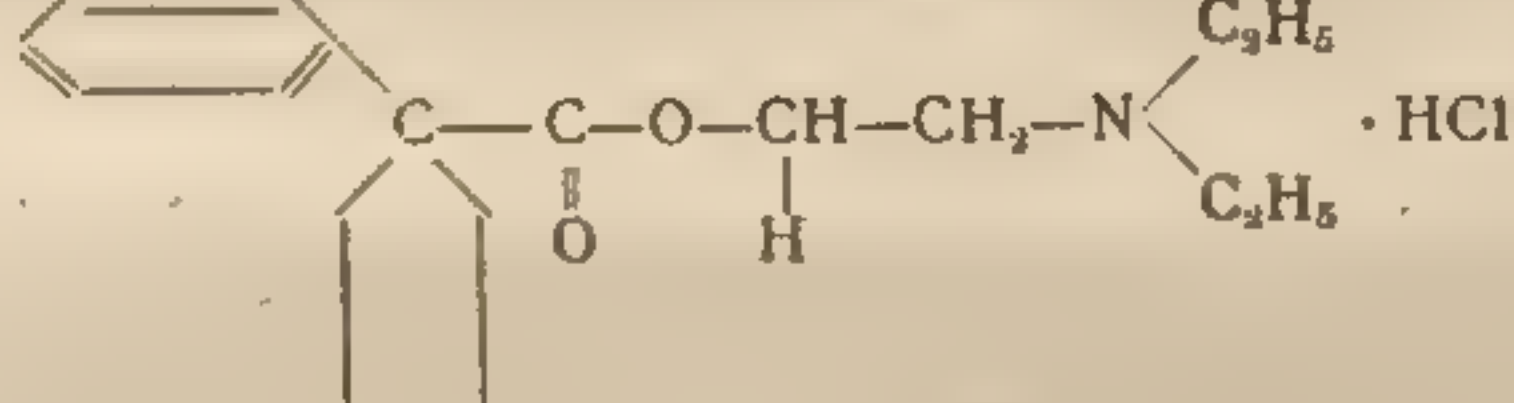
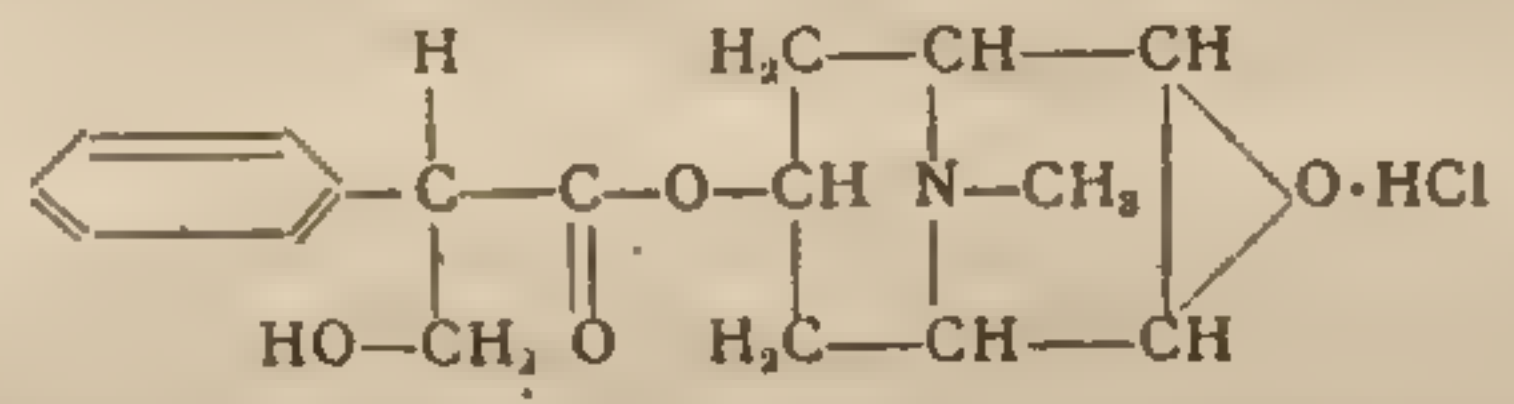
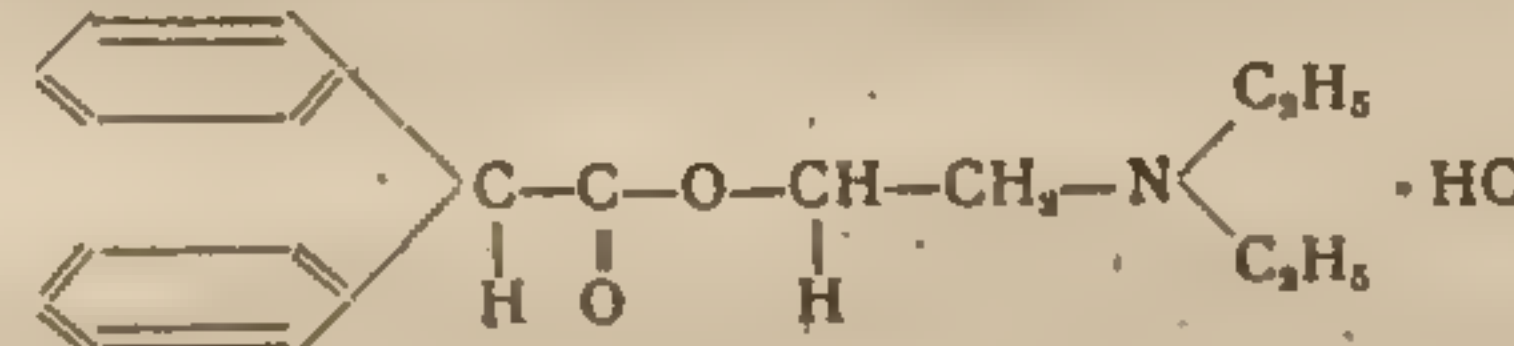
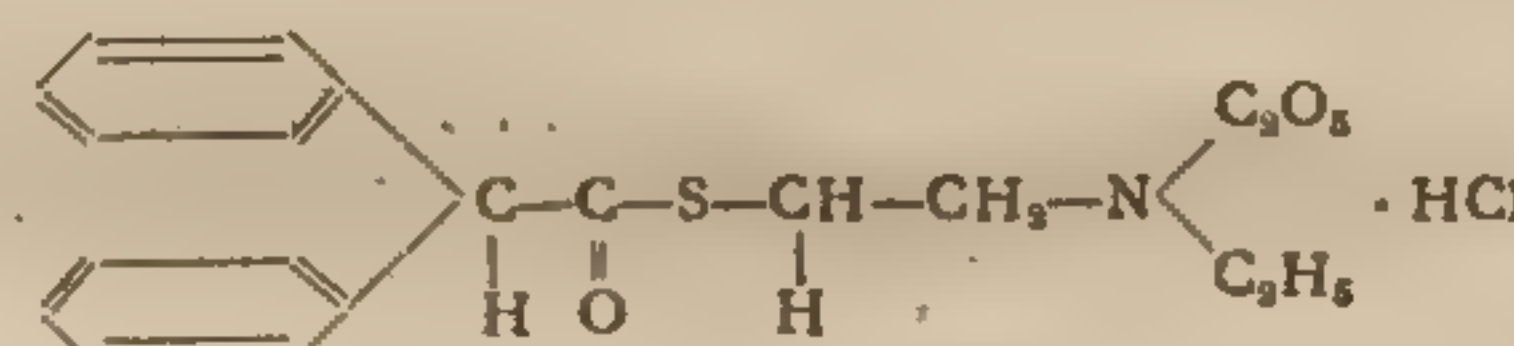
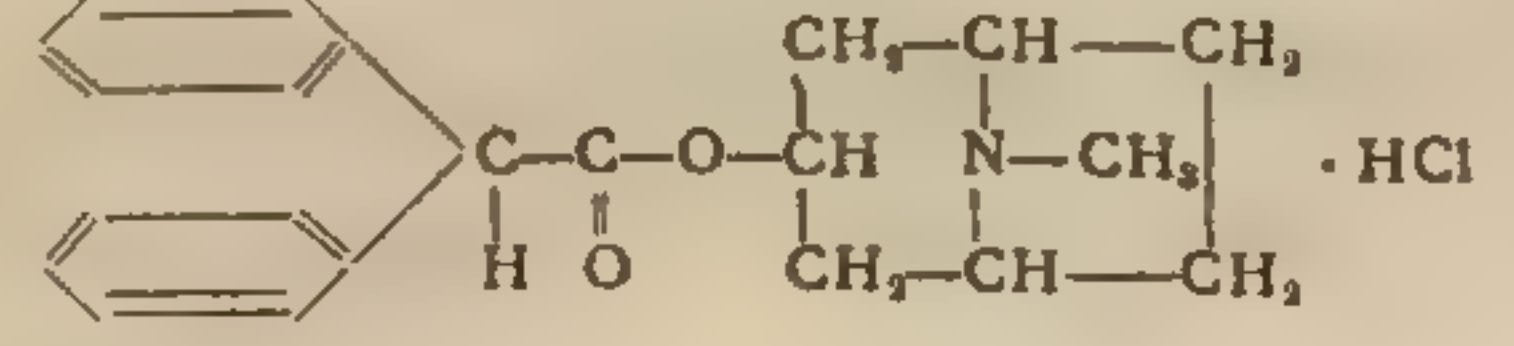
Таблица 2

Наиболее известные соединения, обладающие центральными холинолитическими свойствами

Наименование (синонимы)	Формула	Молекуляр- ный вес	LD ₅₀ для мы- шей при вну- трибрюшин- ном введении мг/кг
Амизил — Amizylum (Actezine, Amitakon, Arcadin, Benactina, Benactizine, Cafron, Cevanol, Lucidil, Nervatil, Neurobenzile, Nutinal, Parasol, Parpon, Phobex, Prokalm, Steikon, Suavitil, Tranquilline, Valladav)		327	98
Апрофен — Aprorphenum		325	125
Арпенал — Arpenalum		362	
Атропин — Atropinum		321	
ИЭМ-111		329	110
ИЭМ-112		287	100

Глипин (БЕ
ИЭМ-401)Метамизил
Methamizyl
(ИЭМ-275)Метилдифа-
цил — Methy-
difacylum
(ИЭМ-265)Пентафен —
Pentaphenum
(Caramiphen,
Parpanit, Pan-
parnit)Скополамин —
Scopolaminum
(Scopanim, Tra-
vel, Sicknes,
Genoscopola-
mine, Scopodex)Спазмолитин —
Spasmolytinum
(дифацил, Adi-
pheninum, Tra-
sentin, Vagos-
pasm)Тифен —
Tifenum
(Trocinate)Тропацин —
Tropacinum
(Win-5690)

Продолжение

Наименование (синонимы)	Формула	Молекуляр- ный вес	LD_{50} для мы- шей при вну- трибрюшин- ном введении в мг/кг
Глипин (БЕТЕ, ИЭМ-401)		351	118
Метамизил — Methamizylum (ИЭМ-275)		341	95
Метилдифа- цил — Methyl- difacylum (ИЭМ-265)		325	186
Пентафен — Pentaphenum (Caramiphen, Parpanit, Pan- parnit)		291	200
Скополамин — Scopolaminum (Scoranim, Tra- vel, Sicknes, Genoscopola- mine, Scopodex)		351	
Спазмолитин — Spasmolytinum (дифацил, Adi- pheninum, Tra- sentin, Vagos- pasm)		311	175
Тифен — Tiphenum (Trocinat)		327	180
Тропацин — Tropacinum (Win-5690)		335	120

Установить общую холинолитическую активность фармакологического агента можно путем определения его способности устранять эффекты антихолинэстеразных средств. Хотя холинолитики сами по себе не препятствуют выделению и накоплению ацетилхолина на фоне действия антихолинэстеразных средств, однако они способны блокировать влияние ацетилхолина на холинорецепторы и предупредить тем самым развитие патологических реакций. В этом и заключается защитный антидотный эффект холинолитиков при отравлениях антихолинэстеразными веществами (Намара, Коелле, Банд, Гиллман — Namara, Koelle, Band, Gillman, 1946; Гейманс, 1950; Дуглас, Матьюз — Douglas, Matthews, 1952; Клевэ и Дрейсбах — Clewe a. Dreisbach, 1954; Кроп и Кункель — Krop a. Kunkel, 1954; Паркс и Сакра, 1954; Гордон и Фрайэ — Gordon a. Freye, 1955; Льюис, Мак-Клеон и Лендс, 1955; Н. К. Божко, 1957; Кроп, Лоомис, 1957).

Многочисленные эксперименты на животных и наблюдения на людях показали, что некоторые препараты, ранее известные как холинолитические средства, способны предупреждать и подавлять центральное действие антихолинэстеразных веществ. Так, в 1948 г. Э. И. Лейтман, П. И. Мартини и М. Я. Михельсон показали, что скополамин подавляет прозеринное угнетение ц. н. с. В том же году Уэско, Гриин, Макнамара (Wescor, Green, McNamara, 1948) в опытах на собаках установили, что атропин в дозе 0,75 мг/кг предупреждает центральные эффекты ТЭПФ.

Фельдберг и Шервуд (1953, 1954а, б) изучали эффект больших доз физостигмина, вводимого в желудочки мозга, а Химвич и Натан (1953), Харвуд (Harwood, 1954) — эффект ДФФ, вводимого в сонную артерию различных животных. Эти исследователи нашли, что после введения антихолинэстеразных средств резко изменяется поведение животных, появляются насильственные движения, возбуждение и т. п. Атропин и скополамин, парпанит (пентафен) предупреждали возникновение этих синдромов, развитие которых авторы объясняют накоплением ацетилхолина в мозгу (Фельдберг, 1956).

Михаэлис, Финезингер и Верстер (1954) показали, что после внутривенного введения 0,4 мг/кг ДФФ количество ацетилхолина в мозгу возрастало на 102%, а активность холинэстеразы резко падала. Атропин в дозе 5 мг/кг хотя и не снижал уровня ацетилхолина, возросшего под влиянием антихолинэстеразных средств, но полностью препятствовал возникновению нарушений в поведении животного (Натан, Апризон, Химвич, 1955).

По данным Рассела (1956), при введении в организм животного антихолинэстеразных средств в таких дозах, когда активность холинэстеразы подавлялась не более чем на 85%, видимые изменения в поведении животных еще не обнаруживались, но значительно ухудшалась способность высших животных «к обучению новым навыкам». Наиболее сильные изменения

в поведении животных наступали после введения антихолинэстеразных средств в средних дозах.

Исследования различных авторов с антихолинэстеражными средствами показали, таким образом, что атропин, скополамин, пентафен, спазмолитин и другие холинолитики могут предупреждать и устранять центральные эффекты антихолинэстеразных средств. При оценке центрального действия известных холинолитиков и новых соединений типа сложных эфиров, синтезированных в отделе фармакологии ИЭМ Н. А. Захаровой и

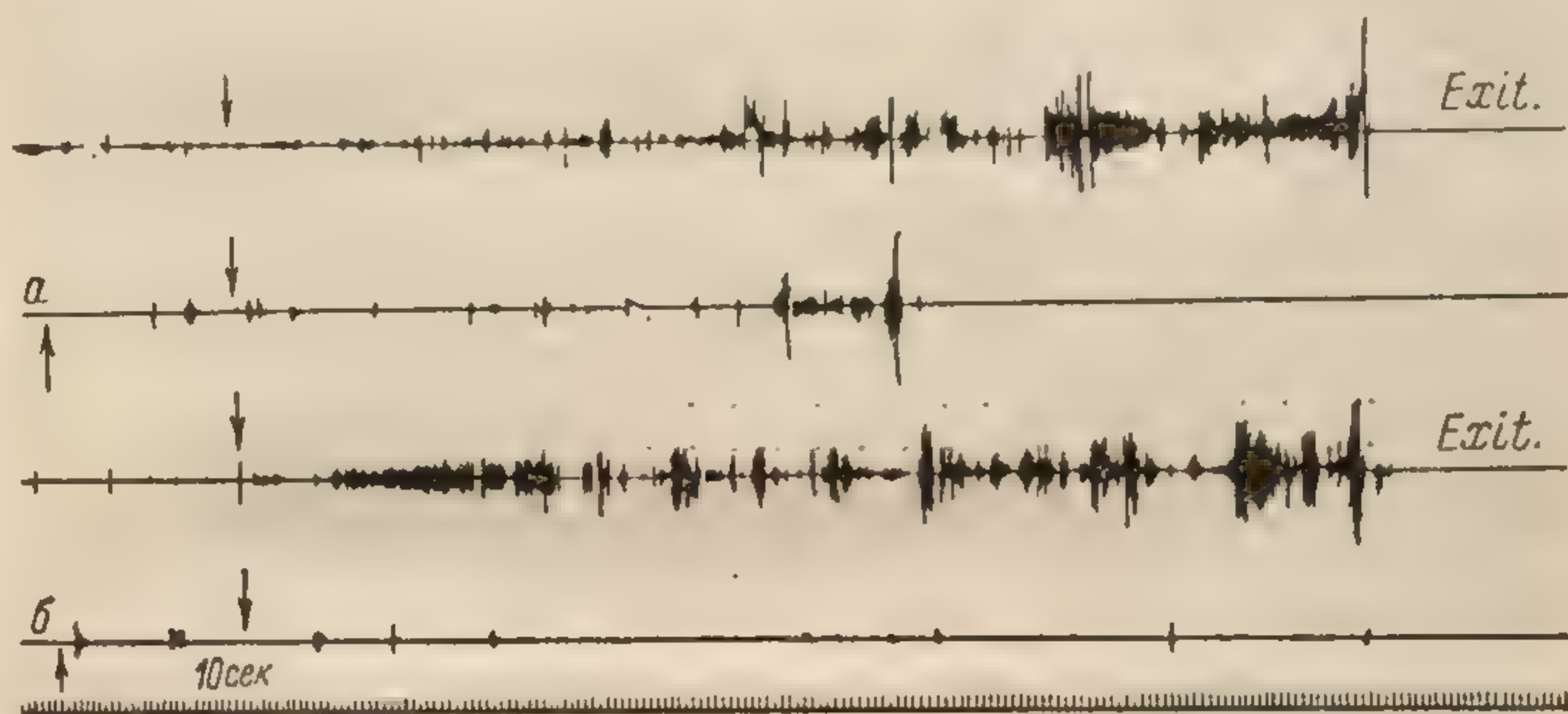


Рис. 2. Защитное действие препаратов ИЭМ-265 (метилдифацила) и ИЭМ-275 (метамизила) при отравлении фосфаколом (опыты на мышах). Стрелка вверх — внутрибрюшинное введение холинолитиков: а — ИЭМ-265 в дозе 10 мг/кг; б — ИЭМ-275 в дозе 5 мг/кг. Стрелка вниз — подкожное введение фосфакола в дозе 0,9 мг/кг.

С. Ф. Торфом под руководством Н. В. Хромова-Борисова, мы использовали тест антагонизма с антихолинэстеражными средствами.

В этом направлении нами (Denisenko P. P., 1962) были проведены две серии наблюдений: а) опыты на мышах-самцах с предупреждением их гибели при введении фосфакола в абсолютно смертельных дозах; б) опыты с регистрацией изменений биоэлектрической активности мозга у кроликов и кошек после введения сложных эфиров и антихолинэстеражных средств.

Во всех случаях с применением одного фосфакола в дозе 0,9 мг/кг наблюдалось усиление двигательной активности мышцей, судороги и гибель животных в течение 20—45 мин после введения фосфакола.

В опытах с предварительным введением сложных эфиров 13 из 18 исследованных нами веществ оказывали высокий защитный эффект против токсического действия фосфакола (рис. 2 и табл. 3).

Таблица 3

Эффективные дозы веществ (с доверительными границами)
по предупреждению гибели мышей от фосфакола

Препарат	ED_{16}	ED_{50}	\div	ED_{84}
Глипин (БЕТЕ, ИЭМ-401)	0,16	0,29	0,08	0,42
Метамизил (ИЭМ-275)	1,8	2,6	0,2	3,5
Амизил	2,85	4,1	0,33	5,8
ИЭМ-112	3,6	5,2	0,43	7,5
Тифен	3,8	5,4	0,52	6,9
Апрофен	4,0	5,7	0,46	8,2
ИЭМ-412	4,5	6,5	0,6	9,15
Метилдифацил (ИЭМ-265)	5,0	6,8	0,54	8,8
Спазмолитин	5,25	7,5	0,52	10,5
ИЭМ-418	5,95	8,4	0,6	11,5
ИЭМ-111	6,8	9,8	0,74	13,5
Тропацин	9,0	12,5	1,2	17,5
ИЭМ-403	10,25	14,0	0,92	19,5
ИЭМ-23	13,0	17,6	1,05	24,5
Пентафен	17,0	23,5	1,9	36,0
ИЭМ-30	28,0	38,0	2,6	52,0
ИЭМ-411	> 200,0	—	—	—
ИЭМ-425	> 200,0	—	—	—

Как видно из табл. 3, крайние препараты ИЭМ-401 и ИЭМ-30 по силе антитоксического (холинолитического) действия отличаются между собой более чем в сто раз.

Результаты наших опытов о силе защитного действия амизила (диазила), спазмолитина (дифацила), пентафена и глипина (ИЭМ-401, Бете) совпадают с данными Ю. И. Лисункина (1961), изучавшего возможности комбинированного применения этих холинолитиков при интоксикации фосфорорганическими соединениями.

Центральное действие веществ, в том числе и веществ, влияющих на холинергические системы, легче всего обнаруживается по изменению спонтанной биоэлектрической активности головного мозга. По данным многих исследователей после введения в сонную артерию 0,5—2 мкг ацетилхолина или 30—70 мкг эзерина, ДФФ, ТЭПФ и т. п. веществ наступала отчетливая десинхронизация потенциалов, на ЭЭГ преобладали низковольтные высокочастотные волны (Миллер, Ставраки и Вунтон — Miller, Stavraku a. Woonton, 1940; Форстер и Мак-Картер, 1945; Уэско, Грин, Макнамара и Кроп, 1948; Уиклер — Wikler, 1952; Брэдли, Черквиклини и Илкс, 1953; Лонго, 1955; Лонго, Сильвестрини — Longo, Silvestrini, 1957; Брэдли, Илкс, 1957; и др.).

Характерная реакция «пробуждения», возникавшая на ЭЭГ после введения ацетилхолина или антихолинэстеразных средств,

	ED ₅₀
08	0,42
2	3,5
33	5,8
43	7,5
52	6,9
46	8,2
5	9,1
54	8,8
52	10,5
5	11,5
74	13,5
2	17,5
92	19,5
05	24,5
9	36,0
5	52,0
	—
	—

ИЭМ-30
я отли-

ия ами-
и гли-
сункина
менения
ческими

в, влия-
кивается
и голов-
введения
мкг эзе-
ивая де-
ковольт-
унтон —
ер, 1945;
ер, 1952;
ер, 1952;
Сильве-
и др.).
на ЭЭГ
средств,

не появлялась, если предварительно были введены холиноли-
тики атропин или скополамин.

Атропин и скополамин вызывают примерно одинаковые из-
менения в биоэлектрической активности мозга, противополож-
ные по характеру тем изменениям, которые возникают после
холинопозитивных средств: на ЭЭГ отмечается преобладание
высоковольтных медленных потенциалов, чаще правильного
ритма, в то время как низковольтные высокочастотные волны
численно уменьшаются (Уиклер, 1953; Брэдли и Илкс, 1953;
1957; Химвич и Ринальди — Himwich a. Rinaldi, 1955, 1956; Да-
ниелополу, Джурджеа, Дрюкоп, 1955; Лонго, 1955; Бэргер —
Berger, 1957, и др.).

По данным Г. Д. Смирнова и Н. А. Аладжаловой (1956),
после введения фосфакола омическое сопротивление зрительной
области коры увеличивалось на 5—8%, а емкость снижалась
на 7—10%. Эти изменения сопровождались усилением частых
и исчезновением медленных волн. Атропин временно нормализо-
вал сопротивление и емкость этих областей коры мозга и сни-
жал частоту электрических колебаний.

Все эти данные можно рассматривать как доказательство
того, что изменения биоэлектрической активности мозга насту-
пают вследствие нарушения деятельности холинергических си-
наптических систем мозга, а именно: повышение уровня их функ-
циональной деятельности под влиянием антихолинэстеразных
средств и торможение проведения импульсов после применения
холинолитических средств типа атропина.

Для доказательства наличия центральных холинолитических
свойств группы сложных эфиров мы использовали электрофи-
зиологический метод исследования в серии опытов на кроликах
весом 3—4 кг со вживленными уни- и биполярными нихромо-
выми или платиновыми электродами диаметром в 75—200 м.
Биопотенциалы коры и подкорковых образований подавали на
усилитель Московского опытного завода (сквозная балансная
схема) и чернильнопишущую приставку или осциллограф
МПО-2. Неравномерность амплитудночастотной характеристики
чернильнопишущего прибора в полосе 0—70 гц не превы-
шала 20%.

Центральные холинолитические свойства веществ определяли
по их способности предупреждать и устранять изменения в био-
электрической активности мозга (десинхронизация) и в поведе-
нии животных, возникавшие после внутривенного введения ни-
валина (Д. С. Пасков, 1958) и тетраэтилпирофосфата — ТЭПФ
(Стоун, 1957). После введения антихолинэстеразных средств
в достаточных дозах отчетливые изменения на ЭЭГ отмечались
уже через 30 сек: наступала десинхронизация потенциалов типа
«симптома пробуждения» (Ринальди и Химвич, 1955; Стоун,
1957, и др.). Характерные изменения в биоэлектрической

активности мозга и повышение двигательной активности вплоть до судорог (см. рис. 3) продолжались длительное время. Внутривенным введением сложных эфиров можно было предупредить развитие и устранить уже наступившие изменения, восстановить исходный фон ЭЭГ или даже вызвать изменения противоположного характера (рис. 3).

Применение антихолинэстеразных средств на фоне действия некоторых сложных эфиров не сопровождалось обычным возбуждающим эффектом и не вызывало характерных изменений в биоэлектрической активности головного мозга кроликов (см. рис. 3 и 4). Опыты с электроэнцефалографией, таким образом, подтвердили данные, полученные в опытах на мышах,

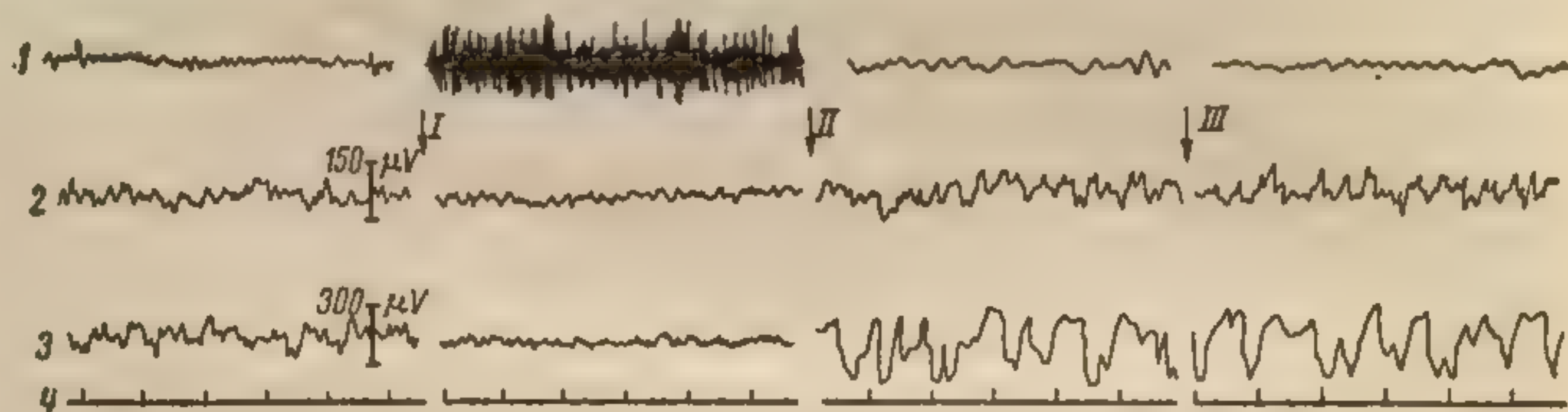


Рис. 3. Антагонизм в центральном действии холинолитика метамизила и антихолинэстеразного средства нивалина (опыт на кролике).

1 — актограмма; 2 — ЭГ соматосенсорной области коры; 3 — ЭГ ретикулярной формации среднего мозга; 4 — отметка времени 1 сек.

Стрелки вниз — внутривенное введение веществ: I и III — нивалин в дозе 10 мг/кг; II — метамизил в дозе 3 мг/кг.

о способности большинства использованных нами сложных эфиров оказывать выраженное центральное антихолинэргическое действие.

Д. С. Пасков (1958), М. Н. Маслова (1959), М. Д. Машковский и Р. Ю. Ильюченко (1961), Р. И. Ильюченко и М. Д. Машковский (1961) показали наличие выраженных антагонистических влияний на ц. н. с. (по электрофизиологическим показателям) амизила, спазмолитина, бензацина и других холинолитиков, а также нивалина (галантамина).

М. Д. Машковский и Р. Ю. Ильюченко показали, что четвертичный аналог бензацина — метацин — в дозах, в десятки раз превышающих эффективные дозы бензацина, не предупреждал возникновения на ЭЭГ изменений, вызываемых введением нивалина. Эти данные с несомненностью свидетельствуют о наличии выраженных центральных холинолитических свойств у амизила, бензацина и близких к ним по строению сложных эфиров.

Выраженный двухсторонний антагонизм (по центральным эффектам с антихолинэстеражными средствами, П. П. Денисенко, 1963) проявляют также другие холинолитики: пентафен, апрофен, метамизил, метилдифацил, тиоэстер-22, новые соединения,

Пасков Д. С.
Маслова М. Н.
Ильюченко Р. Ю.
Ильюченко Р. И.
Машковский М. Д.

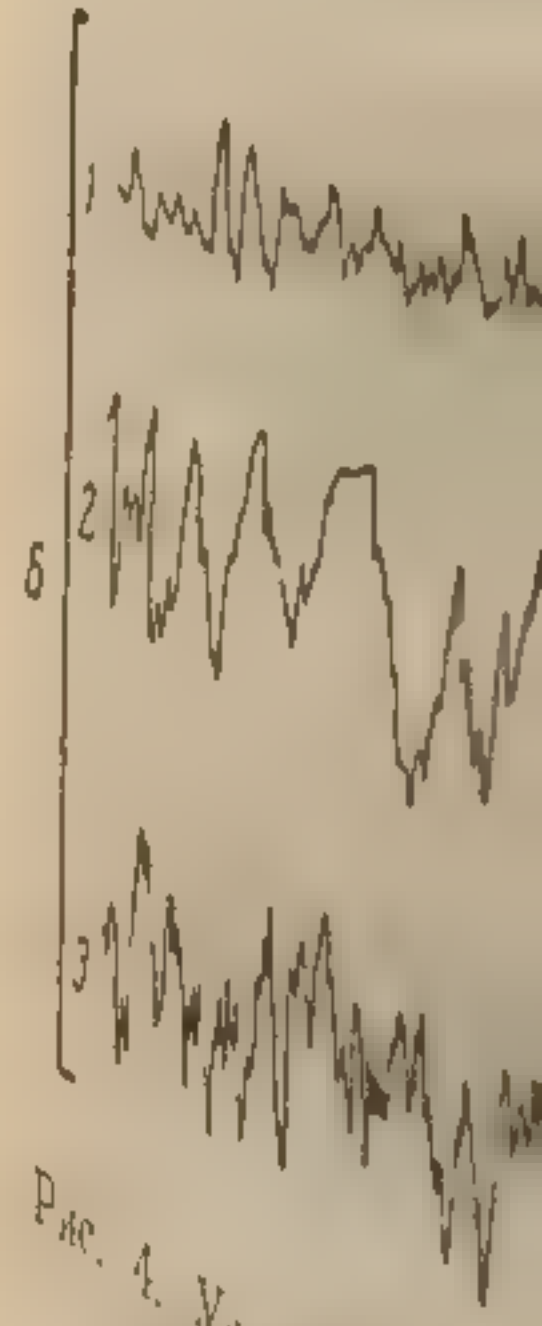
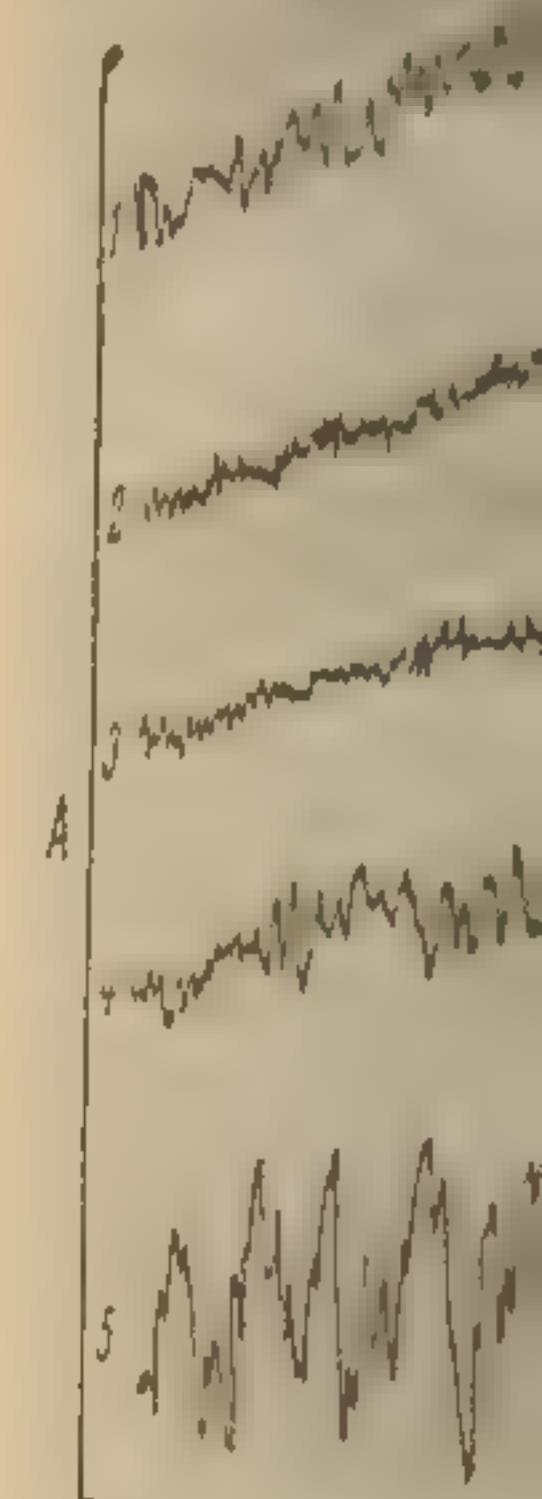


Рис. 4. Устранение и восстановление изменений в ЭЭГ после введения нивалина (опыт на кролике).

1 — актограмма; 2 — ЭГ соматосенсорной области коры; 3 — ЭГ ретикулярной формации среднего мозга; 4 — отметка времени 1 сек.

полученные в отделе фармакологии ИЭМ. Практически не активными в этом отношении оказались только эфиры 4-хлорфеноксиуксусной кислоты (ИЭМ-411, ИЭМ-413, ИЭМ-425).

Основываясь на результатах опытов с определением антагонизма между сложными эфирами и антихолинэстеразными сред-

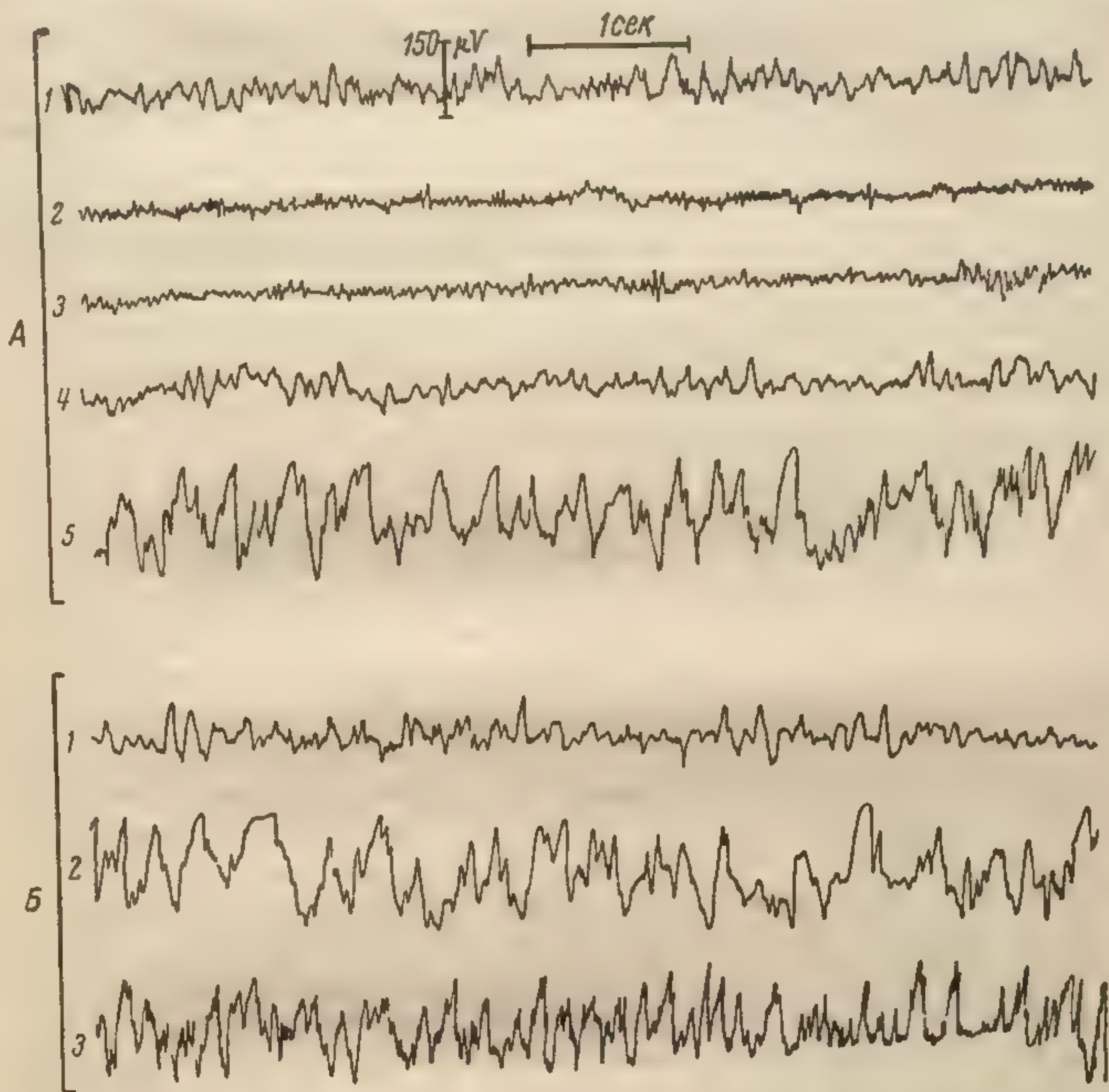


Рис. 4. Устранение и предупреждение холинолитиками центрального эффекта тетраэтилпирофосфата (ТЭПФ).

А: 1 — ЭГ соматосенсорной зоны коры кролика в норме; 2 — ЭГ через 30 сек после внутривенного введения ТЭПФ в дозе 2 мг/кг; 3 — то же через 5 мин; 4 — ЭГ через 1 мин после введения холинолитика ИЭМ-112 в дозе 3 мг/кг; 5 — продолжение записи через 5 мин.

Б — опыт на том же животном через 10 дней: 1 — ЭГ коры в норме; 2 — ЭГ через 3 мин после внутривенного введения холинолитика ИЭМ-401 (БЕТЕ) в дозе 3 мг/кг; 3 — ЭГ через 30 сек после внутривенного введения ТЭПФ в дозе 2 мг/кг.

ствами можно заключить, что амизил, апрофен, метамизил, метилдифацил, пентафен, спазмолитин и другие имеют выраженные центральные холинолитические свойства.

Полученные данные о выраженном защитном эффекте сложных эфиров типа спазмолитина при воздействии на организм

животного антихолинэстеразными средствами позволяют сделать вывод о возможности применения таких веществ для предупреждения и лечения отравлений препаратами антихолинэстеразного действия. Нам кажется, что с этой целью могут быть использованы не только атропин (Карчмар, Лонг — Karczmar, Long, 1958, и др.), амизил и апрофен (Д. С. Сердюк, Г. А. Степанский, З. Е. Хохлова, 1961), но также и другие соединения, оказывающие выраженное центральное холинолитическое действие: глипин (ИЭМ-401, БТЕ), метамизил (ИЭМ-275), амизил, спазмолитин, ИЭМ-112 и др.

Опыты с предупреждением гибели животных при употреблении антихолинэстеразных средств в токсических дозах, а также с выявлением антагонистического влияния их и сложных эфиров на биоэлектрическую активность мозга животных позволяют установить наличие холинолитических свойств у сложных эфиров и, в частности, способности таких соединений оказывать выраженное блокирующее влияние на центральные холинергические синапсы. Однако такие опыты не могут быть использованы для определения характера или специфичности холинолитического действия изучаемых веществ. Кроме того, в опытах с применением антихолинэстеразных средств нельзя выявить соотношение силы центрального и периферического действия исследуемых холинолитических препаратов, несмотря на то, что в наблюдаемых феноменах после введения в организм животного антихолинэстеразных средств имеют место эффекты возбуждения центральных и периферических холинергических структур.

Специфичность (характер) центрального холинолитического действия сложных эфиров может быть определена в опытах на различных животных по способности веществ предупреждать и устранять центральные эффекты ареколина и никотина.

Многочисленные исследования по центральному возбуждающему действию никотина послужили Бове и Лонго (1951) основанием для использования модели никотиновых судорог при оценке фармакологических веществ как противосудорожных средств. Предложенный ими метод получил признание и широкое распространение среди фармакологов, так как на этой модели можно не только выявить противосудорожные свойства препарата, но также установить наличие или отсутствие у него центральных Н-холинолитических свойств.

Среди испытанных таким способом средств выделяются две группы веществ: сложные эфиры ароматических кислот и аминоспиртов, а также производные фенойтиазина. Из первой группы веществ наиболее известны следующие препараты: амизил, метамизил, пентафен, спазмолитин, апрофен, арпенал и др. (синонимы этих веществ см. на стр. 12 и 13).

Бове и Лонго (1951) нашли, что из 16 изученных ими препаратов различного строения наиболее сильное противосудорожное

действие оказывали парпанит (пентафен) и близкий к нему по строению препарат 92GT, тразентин и парсидол. Эти вещества предупреждали никотиновые судороги у кроликов при введении внутривенно в дозе 5 мг/кг. Дипаркол и фенерган были эффективными лишь в дозе 10 мг/кг, а артан, бенадрил и неоантерган даже в больших, близких к токсическим, дозах не оказывали противосудорожного (антиникотинного) действия. Атропин и скополамин в дозах 5—10 мг/кг были неэффективны. Данные Бове и Лонго об активности парпанита, тразентина и атропина полностью совпадают с результатами, полученными другими авторами в более ранних исследованиях (Трипод — Tripod, 1949).

В своей работе Бове и Лонго экспериментально подтвердили клинические наблюдения о значительной эффективности пентафена и парсидола как противосудорожных средств. Однако здесь же была выявлена и слабая сторона предложенной ими методики, так как оказалось, что издавна известные противосудорожные препараты — атропин и скополамин — при такой постановке опытов вовсе не проявляли указанных свойств.

Дальбом, Эдлунд, Экстранд, Катц (Dahlbom, Edlund, Ekstrand, Katz, 1952) использовали метод никотиновых судорог для изучения 16 новых производных фенотиазина, а также пентафена, парсидола, гексаметониума. Оказалось, что β -диэтиламино-этилфенотиазин-10-карбоксилат, 10-диэтиламиноацетилфенотиазин и 10 (α -диэтиламинопропионил)-фенотиазин по своей никотинолитической активности равны, а в некоторых случаях превосходят пентафен и парсидол. Остальные производные фенотиазина по своим центральным Н-холинолитическим свойствам были значительно слабее пентафена.

С. С. Либерман в ряде работ (1952, 1956а, б), выполненных во ВНИХФИ в лаборатории проф. М. Д. Машковского, изучила большую группу сложных эфиров, производных дифенилуксусной кислоты и R'R''-аминоэтанола (более 30 препаратов). Ею было установлено, что большинство веществ наряду с периферическим оказывали и центральное холинолитическое действие, поскольку с помощью таких соединений можно было предупредить и устранить судороги у кроликов и мышей и даже предупредить гибель последних при введении никотина в смертельной дозе. Наиболее эффективным в этом отношении оказался диметиламиноэтиловый эфир дифенилтиоуксусной кислоты. Этот препарат в дозе 25 мг/кг, введенный внутрибрюшинно за 10 мин до внутривенного введения никотина в абсолютно смертельной дозе (1,5 мг/кг), во всех случаях предупреждал гибель мышей. Спазмолитин и тифен были равны между собой по эффективности и в два раза слабее диметиламиноэтилового тиоэфира, предупреждали гибель мышей от никотина только в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно. В опытах на кроликах тифен

предупреждал никотиновые судороги в дозах 3—5 мг/кг при внутривенном введении.

Большая исследовательская работа по изучению центральных холинолитических свойств нескольких групп веществ с использованием различных методов, в том числе и моделей с судорогами центрального происхождения, была проведена в лаборатории проф. М. Я. Михельсона, обобщенные материалы которой опубликованы в виде монографического сборника (под ред. М. Я. Михельсона, 1957).

В этих исследованиях М. Я. Михельсон и его сотрудники не только изучили в сравнительном аспекте противосудорожную активность ряда производных фенотиазина, сложных эфиров некоторых ароматических кислот и аминоспиртов (типа дифацила, пентафена или аминоэфиров), но и получили убедительные доказательства наличия центральных холинолитических свойств у этих веществ путем сравнения действия соединений, содержащих третичный и четвертичный атом азота.

Оказалось, что центральные Н-холинолитические свойства наиболее сильно выражены у хлоргидрата арпенала, затем идут пентафен, дифазин, α -метилдифазин (Э. В. Зеймаль, 1955, 1957; В. С. Артемьев, 1955, 1957; Я. В. Савинский, 1957).

Особое значение для доказательства центральных холинолитических свойств имеют данные, полученные этими авторами при сравнении центрального и периферического никотинолитического действия веществ с третичным и четвертичным атомом азота. Главным выводом явилось то положение, что противосудорожное действие йодалкилатов дифазина, пентафена и арпенала, т. е. препаратов с четвертичным атомом азота в молекуле, было выражено в несколько раз слабее, а иногда и полностью отсутствовало по сравнению с действием хлоргидратов этих веществ, т. е. соединений с третичным атомом азота в их молекуле.

Среди исследований по изысканию противосудорожных средств следует отметить диссертационную работу (материалы диссертации частично были впоследствии опубликованы) Н. А. Хараузова (1954), посвященную изучению центральных холинолитических свойств многих веществ, среди которых главное место занимают тропацин, пентафен, тифен, дифацил и скополамин. Результаты исследований Н. А. Хараузова хорошо согласуются с данными других авторов о силе и выраженности центрального Н-холинолитического действия названных веществ. Привлекает внимание тот факт, что дифенилуксусный эфир тропина, получивший название тропацин (синонимы: бензтропин, когенитин, МС-2 — Дошей — Doshay, 1952, 1954; М. Д. Машковский, 1953; Н. Г. Першин, 1956, и др.), в отличие от атропина, неэффективного при никотиновых судорогах, оказался в этом отношении даже более сильным, чем спазмолитин и пентафен.



Весьма выраженными центральными Н-холинолитическими свойствами обладает ганглерон — α, α, β -диметил- γ -диэтиламинопропиловый эфир п-изобутоксibenзойной кислоты (Ю. Г. Федорчук, 1952; Н. Е. Акопян, 1954).

Работами названных авторов, таким образом, было показано, что среди известных холинонегативных веществ имеются

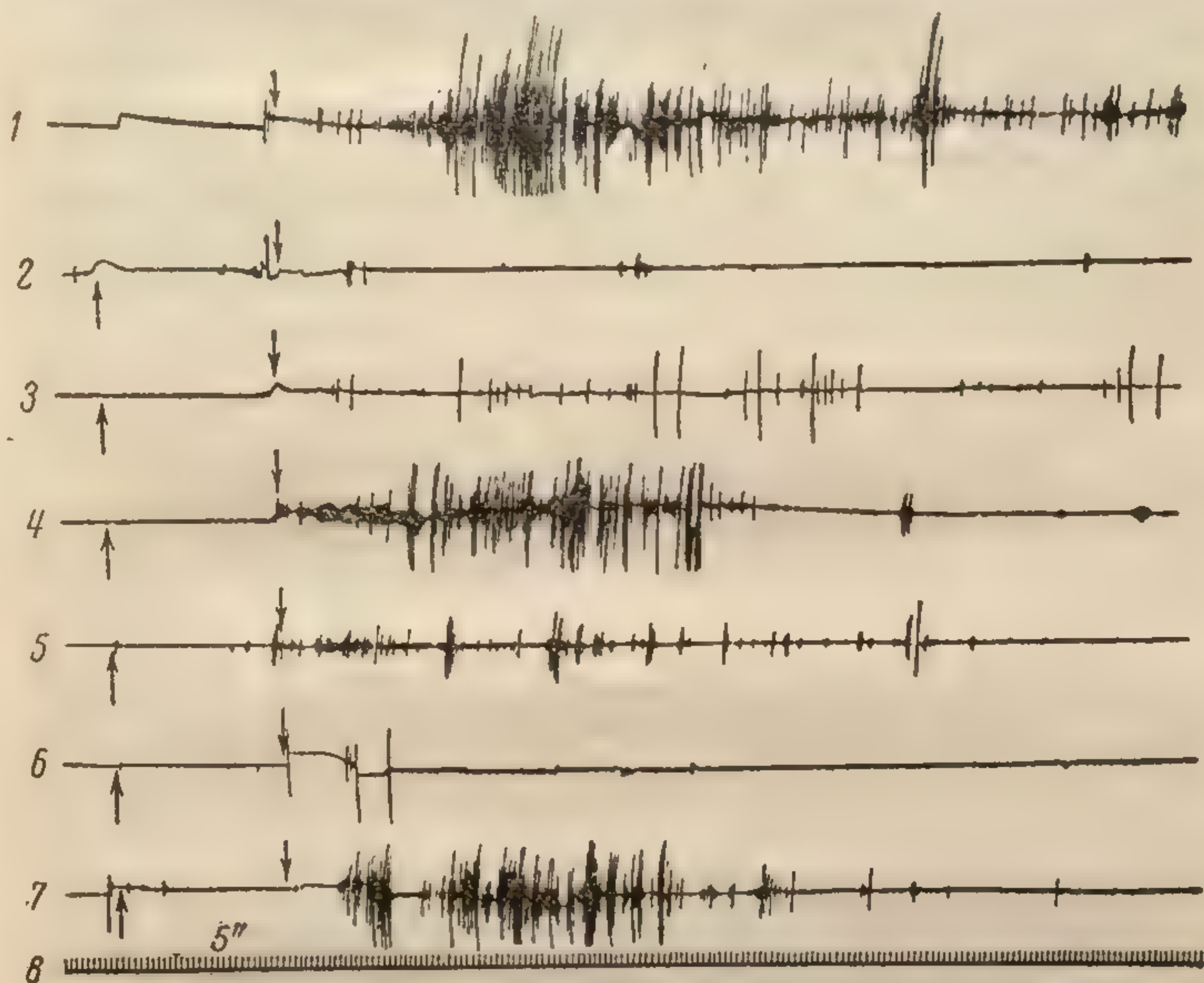


Рис. 5. Предупреждение холинолитиками никотиновых судорог. Опыты на морских свинках. Препараты вводили внутривенно.

Стрелки вниз — никотин, стрелки вверх — холинолитики: 1 — никотин (контроль); 2 — спазмолитин; 3 — апрофен; 4 — амизил; 5 — ИЭМ-30 по 30 мг/кг; 6 — пентафен 15 мг/кг; 7 — ИЭМ-413 в дозе 200 мг/кг; 8 — отметка времени.

такие, которым присущи выраженные центральные Н-холинолитические свойства.

Наши опыты на мышах и морских свинках показали, что из 23 использованных нами веществ типа сложных эфиров только 8 обладают выраженными центральными Н-холинолитическими свойствами, поскольку они предупреждали и снимали (в соответствующих дозах) никотиновые судороги у мышей и морских свинок (см. табл. 6, рис. 5).

Статистически обработанные результаты опытов на мышах показали, что эти 8 веществ (тиоэстер-22, тифен, тропацин, пентафен, спазмолитин, апрофен, метилдифацил — ИЭМ-265,

препарат ИЭМ-268) отличаются между собой по выраженности центральных антиникотинных свойств в 2—5 раз. Остальные вещества оказывали в 25—200 раз более слабое Н-холинолитическое действие.

По данным С. С. Либерман (1952), спазмолитин и тифен были равны по эффективности и предупреждали гибель мышей только в дозах 50 мг/кг при внутривенном введении им никотина в абсолютно смертельной дозе (1,5 мг/кг).

В наших опытах противосудорожная активность спазмолитина и тифена при введении никотина под кожу в дозе 12 мг/кг была отчетливо различной (ED_{50} 29,0 \pm 2,9 и 10,5 \pm 1,4 мг/кг). Возможно, что такое несоответствие между нашими данными и данными С. С. Либерман обусловлено тем, что были избраны различные критерии оценки и воздействия на животных: судороги и гибель, подкожное и внутривенное введение веществ.

По данным Ю. Г. Федорчука (1958), тифен предупреждал никотиновые судороги у кроликов в дозе 3 мг/кг, а спазмолитин — только в дозе 5 мг/кг.

При изучении центральных холинолитических свойств веществ методом предупреждения и снятия никотиновых или ареколиновых гиперкинезов приходится оперировать большими дозами веществ. Применение холиномиметиков в больших дозах резко изменяет состояние и поведение животного, что, безусловно, сильно затрудняет определение центрального действия сложных эфиров в малых дозах. Более точные результаты можно получить при пользовании сравнительно малыми дозами никотина и ареколина (еще не вызывающими изменений в поведении животных), если о центральном действии холиномиметиков и их антагонистов — холинолитиков — судить по изменению биоэлектрической активности головного мозга. Такая оценка центрального действия веществ была проведена нами в опытах на кроликах со вживленными электродами. Все исследуемые вещества в этих опытах вводили внутривенно, никотин или ареколин в дозах 0,2—0,45 мг/кг, сложные эфиры в дозах от 0,005 до 100 мг/кг.

Никотин при внутривенном введении в дозах 0,2—0,4 мг/кг еще не вызывал судорог, но резко изменял картину биоэлектрической активности мозга.

Характер ЭЭГ после введения никотина изменялся уже на 5—10-й секунде: на ЭЭГ преобладали низковольтные высокочастотные волны (рис. 6). Как известно, такие изменения в биоэлектрической активности мозга принято рассматривать как отражение процессов возбуждения в мозгу. Они весьма быстро исчезали после внутривенного введения веществ, обладающих Н-холинолитическими свойствами (рис. 6, А). Возбуждающий эффект никотина не возникал, если последний применяли после

Результаты
исследования
показали, что
отметить
такого рода
телефон
материала.

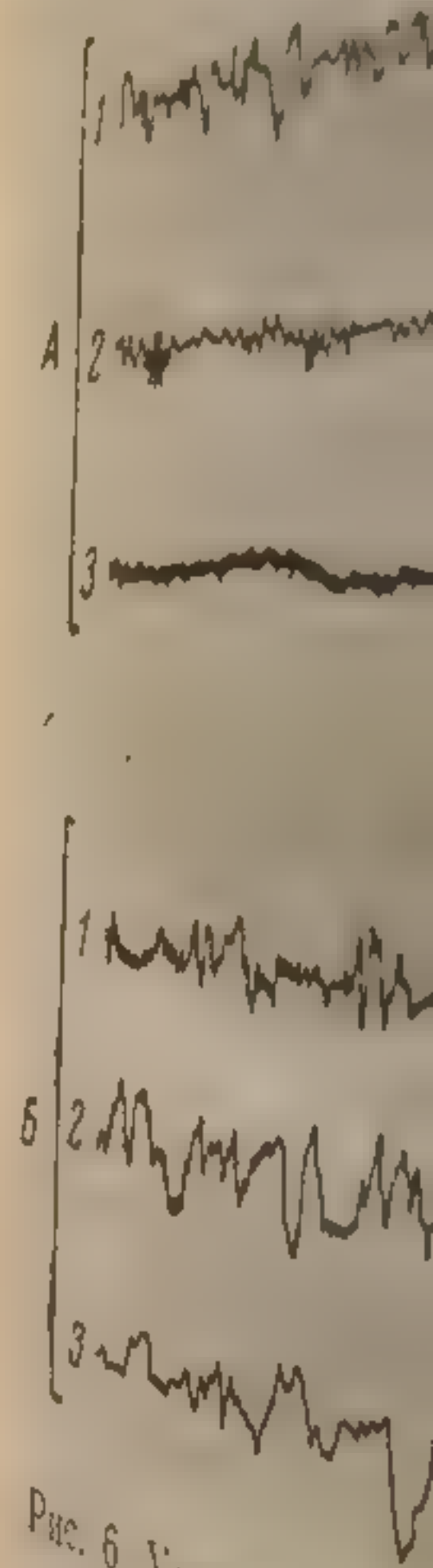


Рис. 6 Устранение и предупреждение эффекта никотина в дозе 0,45 мг/кг. А — ЭЭГ кролика в дозе 0,45 мг/кг. Б — ЭЭГ кролика в дозе 5 мг/кг.

Из 16 новых
ИЭМ-268 (эфир
желтый Н-холино
зловый и анизоло
действие, а прои
ИЭМ-411, ИЭМ-413
эффективны.
Данные о центра
тера-22, тифена, тр
фена находятся в со
данными сс активно
его материала позво
лаолилитической акт

названных ранее восьми веществ (рис. 6, Б) и был отчетливо выражен на фоне действия амизила и ему подобных веществ. Результаты этих электрофизиологических исследований более подробно будут изложены несколько позже. Здесь же уместно отметить, что и в опытах с регистрацией биоэлектрической активности мозга были получены отчетливые данные об избирательном антагонизме между никотином и веществами типа спазмолитина.

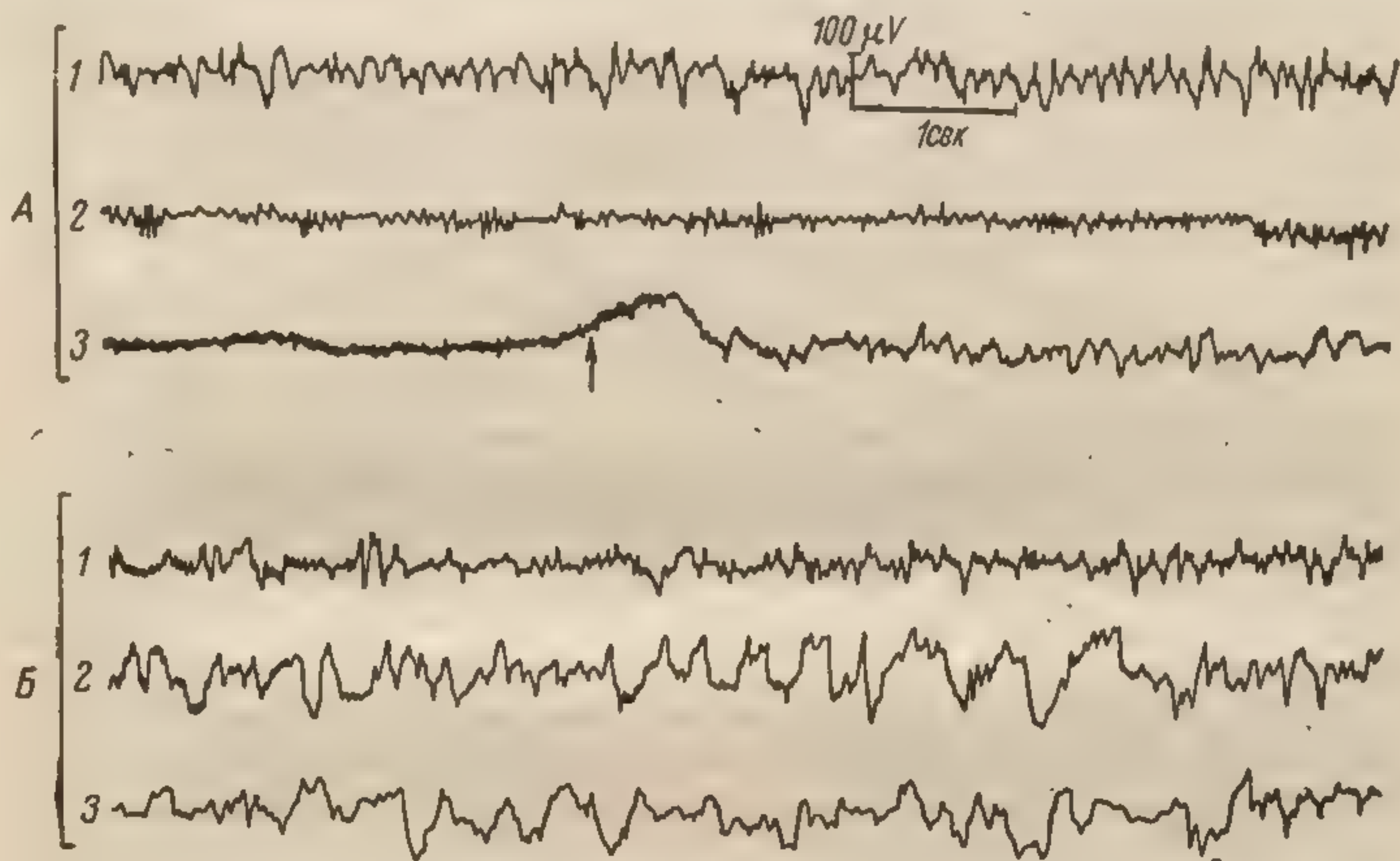


Рис. 6. Устранение и предупреждение холинолитиками пентафеном и тропацином эффекта возбуждения, вызываемого никотином.

А: 1 — ЭЭГ кролика в норме; 2 — через 10 сек после внутривенного введения никотина в дозе 0,45 мг/кг; 3 — изменение ЭЭГ под влиянием внутривенного введения пентафена в дозе 5 мг/кг (момент введения указан стрелкой).

Б: 1 — ЭЭГ кролика в норме; 2 — ЭЭГ через 3 мин после внутривенного введения тропацина в дозе 5 мг/кг; 3 — отсутствие возбуждающего эффекта никотина после тропацина.

Из 16 новых соединений только препараты ИЭМ-265 и ИЭМ-268 (эферы дифенилуксусной кислоты) обладают выраженными Н-холинолитическими свойствами. Производные бензиловой и анизиловой кислот проявляли слабое антеникотинное действие, а производные 4-хлорфеноксиуксусной кислоты (ИЭМ-411, ИЭМ-413, ИЭМ-425) оказались практически неэффективными.

Данные о центральном никотинолитическом действии тиоэстера-22, тифена, тропацина, пентафена, спазмолитина и апрофена находятся в соответствии с известными литературными данными об активности этих веществ. Однородность полученного материала позволяет провести сравнительную оценку Н-холинолитической активности данных веществ, расположить их

в следующий убывающий ряд (см. ниже) и сопоставить величины средних эффективных доз (в мг/кг; ED_{50}), предупреждающих на 50% никотиновые судороги (I) и гибель мышей от фосфакола (II); только у тропацина и пентафена эти дозы близки между собой, в то время как у тиоэстера-22, тифена, спазмолитина, апрофена, метилдифацила (ИЭМ-265) и ИЭМ-268 они отличались в несколько раз.

	I	II	Отношение I к II
Тиоэстер-22	10,0	1,5	7:1
Тифен	10,5	5,4	2:1
Тропадин	12,0	12,0	1:1
Пентафен	15,0	23,0	0,7:1
Спазмолитин	29,0	7,5	4:1
Апрофен	33,0	5,5	6:1
Метилдифацил (ИЭМ-265)	41,0	6,8	7:1
ИЭМ-268	51,0	8,0	8:1

Следует отметить, что тиоэстер-22, тифен, спазмолитин, апрофен, ИЭМ-265, ИЭМ-268 предупреждали гибель мышей при отравлении их фосфаколом в значительно меньших дозах, чем тропацин и пентафен. Учитывая это, а также тот факт, что довольно высокий защитный эффект при отравлении антихолинэстеразными веществами оказывали соединения, практически лишенные Н-холинолитических свойств (амизил, метамизил, ИЭМ-401, ИЭМ-112 и др.), следует признать, что возбуждение Н-холинореактивных синаптических структур при отравлении антихолинэстеразными средствами, очевидно, играет менее важную роль, чем перевозбуждение М-холинергических систем.

Метод определения центральных холинолитических свойств по способности веществ предупреждать никотиновые судороги, несмотря на ряд положительных качеств, имеет 2 существенных недостатка: с одной стороны, при помощи такого метода можно установить наличие только Н-холинолитических свойств, а сила М-холинолитического действия остается совершенно неизученной; с другой стороны, на модели никотиновых судорог нельзя выявить соотношение центральных и периферических холинолитических свойств изучаемых веществ. Эти два препятствия были в значительной мере преодолены советскими фармакологами, предложившими в качестве теста модель ареколиновых судорог у животных.

К. Ф. Архангельский еще в 1899 г. в диссертации, посвященной фармакологии бромистого ареколина, отметил, что это вещество вызывает у крыс и мышей наряду с другими явлениями выраженный тремор. У кроликов судороги, вызываемые ареколином, слабее, чем у других животных.

Н. В. Голяховский (1948) показал, что ареколин вызывает у мышей отчетливый тремор и судороги (центральный эффект) и саливацию (периферический эффект) и что атропин, а также

скополамины проявляют выраженный антагонизм по отношению к центральному и периферическому возбуждающему действию ареколина. В последующие годы модель ареколиновых судорог была использована многими авторами для определения центрального действия веществ (М. В. Панышина, 1951, 1952, и др.).

Вскоре возможность использовать ареколин как фармакологический анализатор еще более расширилась, так как было установлено, что синтетический ареколин по своим фармакологическим свойствам тождествен природному препарату (С. Г. Царев, 1952, 1953).

Несмотря на то, что центральное действие атропина и скополамина было известно давно и неоднократно изучалось различными исследователями в более поздние годы (Махт — Macht, 1924; В. М. Карасик, 1945; А. М. Русанов, 1948; Столл — Stoll, 1948), точное соотношение силы периферического и центрального холинолитического действия атропина было впервые определено с помощью метода ареколиновых судорог на мышах.

Как известно, С. Н. Голиков удачно использовал данные Н. В. Голяховского о центральном (тремор) и периферическом (саливация) холиномиметическом действии ареколина для анализа центрального и периферического действия атропина и диазила (амизила). Им было установлено, что для предупреждения центрального и периферического действия ареколина требуются различные дозы указанных холинолитиков.

Н. А. Хараузов (1954) методом ареколиновых гиперкинезов на различных животных изучил большую группу веществ, в том числе скополамины, атропин, пентафен, спазмолитин, тифен, тропацин, и показал, что по центральному М-холинолитическому действию (антиареколиновому) эти вещества могут быть расположены в следующий ряд: скополамин > тропацин > пентафен > тифен > спазмолитин. Оптимальными дозами этих веществ, необходимыми для предупреждения ареколиновых судорог у мышей (25 мг/кг ареколина подкожно), соответственно являются: 1,0—15,0—20,0—40,0—80,0 мг/кг.

Э. В. Зеймаль (1955, 1957) в опытах на кроликах установила, что скополамин в дозе 0,05 мг/кг внутривенно полностью предупреждает судороги, возникавшие у кролика после внутривенного введения ареколина в дозе 1 мг/кг. Атропинсульфат в этом отношении был в 10 раз слабее скополамина. Хлоргидрат дифазина был в 4—5 раз слабее атропина и в 40—50 раз слабее скополамина по способности предупреждать ареколиновые судороги у кроликов. Арпенал оказался практически не эффективным против ареколиновых судорог.

Аналогичные данные были получены А. С. Артемьевым (1957) в опытах на морских свинках и И. А. Соколовой (1957) в опытах на белых мышах: наиболее выраженное противосудорожное действие проявлял дифазин, пентафен был менее

активным, а арпенал практически не оказывал противосудорожного действия.

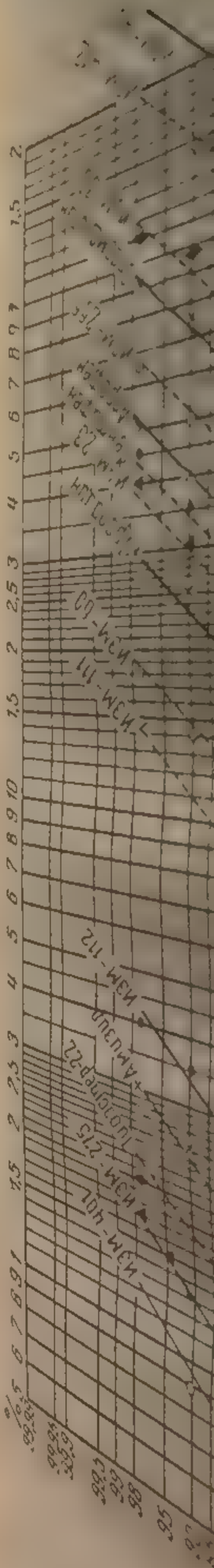
В этих работах привлекает внимание, как мы уже указывали раньше, попытка авторов выяснить связь между строением и центральным действием использованных препаратов. Изучали, в основном, два вопроса: влияние радикалов, стоящих у азота, и значение валентности последнего на проявление центрального холинолитического действия веществ. Были взяты хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты арпенала, дифазина и пентафена. Испытание этих веществ в различных дозах показало, что при переводе третичного азота в четвертичный значительно уменьшается сила центрального холинолитического действия, в то время как периферическая активность вещества усиливается. Йодэтилаты веществ превосходят по силе центрального действия аналогичные соединения с йодметильными радикалами у азота. Эти данные хорошо согласуются с данными Бове и Лонго (1951), а также с данными, полученными в той же лаборатории ранее (Э. В. Зеймаль, 1955; А. С. Артемьев, 1955).

Во всех исследованиях по определению противосудорожной активности веществ с использованием моделей никотиновых и ареколиновых судорог отчетливо выявилась одна важная, на наш взгляд, особенность: эти методы пригодны для определения противосудорожного действия, а значит, они пригодны и для определения центральных холинолитических свойств веществ.

Наши опыты на мышах и морских свинках показали, что большинство использованных нами соединений в сравнительно небольших дозах предупреждало возникновение ареколиновых судорог у мышей и морских свинок (рис. 7 и 8). Эфиры 4-хлорфеноксисукусной кислоты (ИЭМ-411, ИЭМ-413, ИЭМ-425) по сравнению с другими препаратами практически не предупреждали наступление центрального возбуждающего эффекта ареколина.

По способности оказывать блокирующее действие на центральные холинореактивные системы исследованные нами вещества отличаются между собой в десятки и даже сотни раз. В качестве иллюстрации приводим кимограммы опытов на морских свинках (рис. 8) и статистически обработанные пробит-методом данные большинства опытов на мышах. На рис. 7 помещены данные только нескольких опытов с веществами, дозы которых совпадают с дозами уже нанесенных ранее веществ (например, тифен и др., средние данные см. в табл. 4).

При определении эффективных доз веществ в опытах с ареколином нами были получены несколько меньшие величины доз для спазмолитина, тифена, тропацина по сравнению с дозами, установленными Н. А. Хараузовым. Однако мы не можем провести сравнительную оценку, поскольку Н. А. Хараузов (1954)



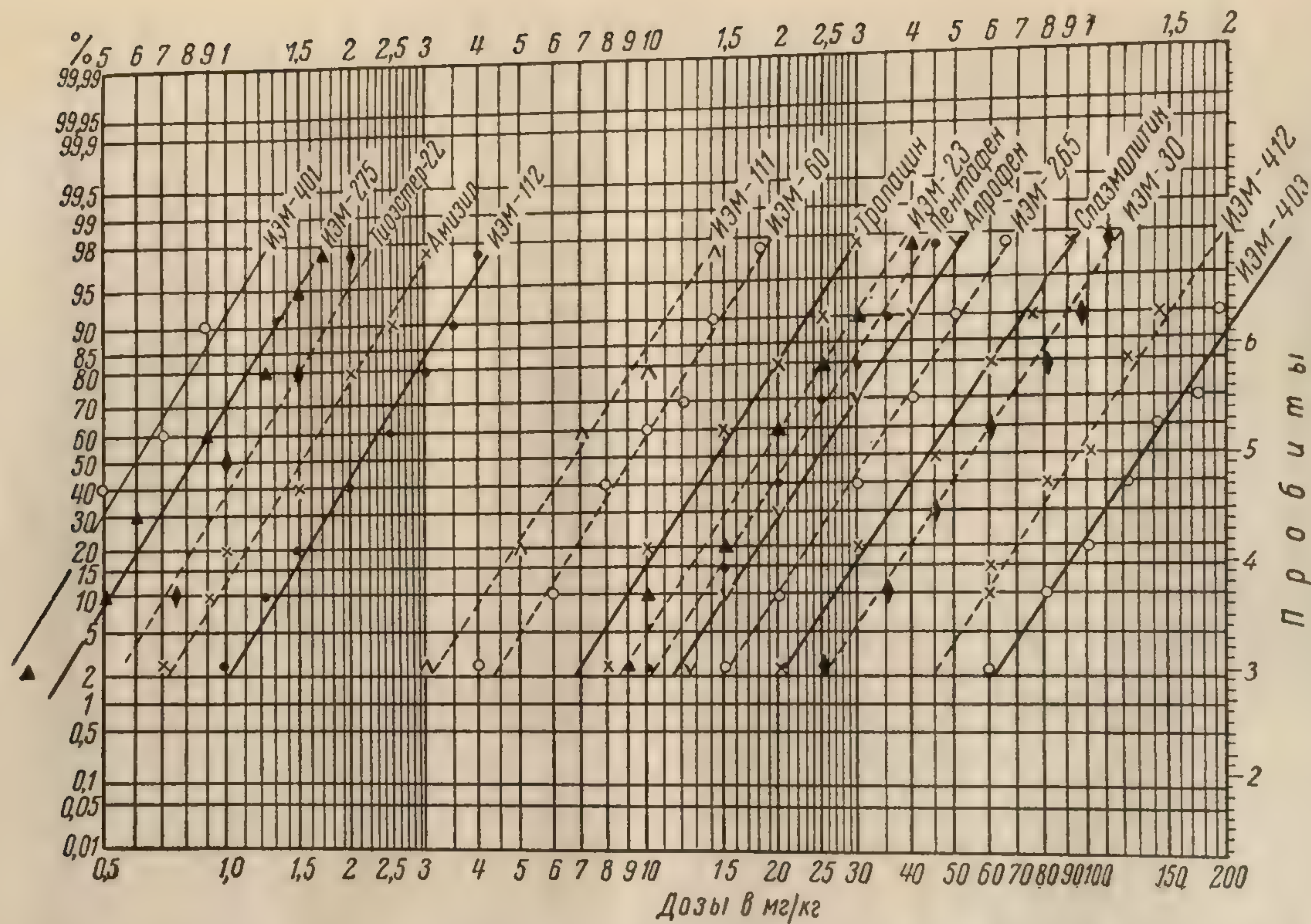


Рис. 7. Результаты опытов на мышах по предупреждению сложными эфирами (холинолитиками) ареколиновых судорог.

Каждая метка — полное предупреждение возникновения судорог в процентах из 20 наблюдений.

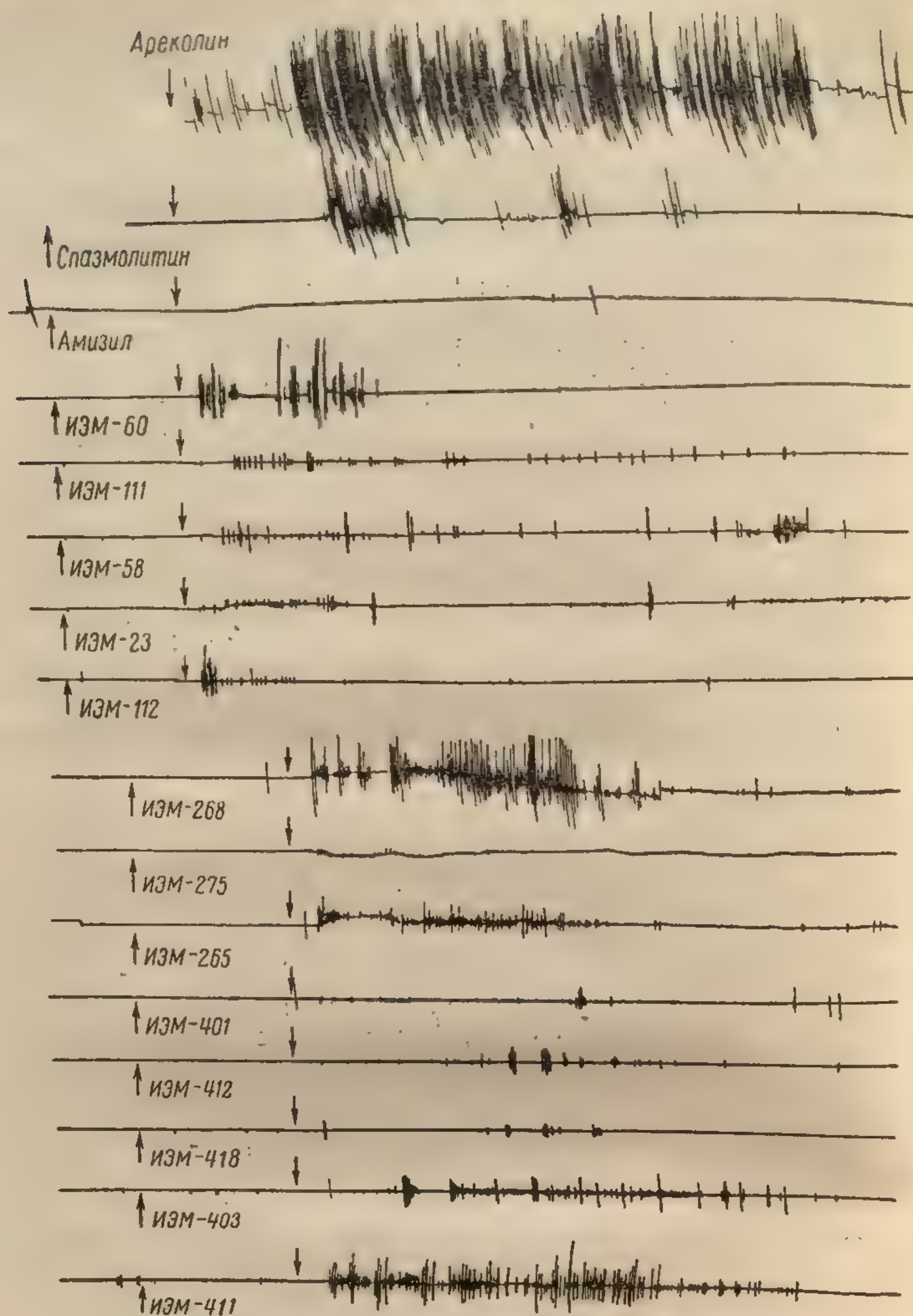


Рис. 8. Предупреждение сложными эфирами центральных эффектов ареколина (возникновения судорог у морских свинок).

Внутрибрюшинное введение ареколина (стрелки вниз) в дозе 5 мг/кг через 10 мин после внутрибрюшинного введения холинолитиков (стрелки вверх) в дозах (мг/кг): спазмолитин — 50, амизил — 5, ИЭМ-60 и ИЭМ-111 — по 10, ИЭМ-58 и ИЭМ-23 — по 20, ИЭМ-112 — 5, ИЭМ-275 — 2, ИЭМ-265 — 30, ИЭМ-401 — 1, ИЭМ-412 — 80, ИЭМ-418 — 30, ИЭМ-403 — 120, ИЭМ-411 — 400 мг/кг.

Среднее значение

Препарат (в пересчете на 1 мг)

ИЭМ-401 (БЕТИ)	...
Метамизил	...
Тиоэстер-22	...
Амизил	...
ИЭМ-112	...
ИЭМ-111	...
ИЭМ-60	...
Тропацин	...
ИЭМ-23	...
Пентафен	...
ИЭМ-58	...
Апрофен	...
ИЭМ-418	...
Тифен	...
Метилдифацил	...
ИЭМ-268	...
Спазмолитин	...
ИЭМ-30	...
ИЭМ-411	...
ИЭМ-412	...
ИЭМ-403	...
ИЭМ-413	...
ИЭМ-425	...

Препараты с

ИЭМ-112	дим
ИЭМ-111	диз
ИЭМ-60	диз
ИЭМ-23	диз
ИЭМ-58	диз
ИЭМ-30	диз
ИЭМ-401	глик
ИЭМ-412	троп
ИЭМ-418	...
ИЭМ-403	...
ИЭМ-411	...
ИЭМ-413	...
ИЭМ-425	диз
ИЭМ-268	диз
ИЭМ-268	кисл
ИЭМ-268	хлор
ИЭМ-268	ной

Таблица 4

Средние эффективные дозы веществ, выявленные в опытах на мышах
с предупреждением ареколиновых судорог

Препарат (в порядке убывающей активности)	ED_{50} с доверительными границами (противосудорожное действие)	Терапевтическая широта ($LD_{50} : ED_{50}$)	Отношение ED_{50} по противосудорожному действию к ED_{50} по предупреждению гибели от фосфокола
ИЭМ-401 (БЕТЕ)	0,58 ÷ 0,13	203	2,0:1
Метамизил	0,8 ÷ 0,19	118	0,3:1
Тиоэстер-22	1,1 ÷ 0,13	60	0,4:1
Амизил	1,6 ÷ 0,22	61	0,4:1
ИЭМ-112	2,2 ÷ 0,28	45	0,4:1
ИЭМ-111	7,0 ÷ 0,82	10	0,7:1
ИЭМ-60	9,0 ÷ 1,38	12	0,9:1
Тропацин	14,2 ÷ 0,22	8	1,0:1
ИЭМ-23	18,5 ÷ 2,65	8	1,0:1
Пентафен	21,0 ÷ 0,26	9	1,0:1
ИЭМ-58	21,5 ÷ 2,94	7	1,0:1
Апрофен	24,5 ÷ 3,95	5	4,3:1
ИЭМ-418	27,5 ÷ 4,2	1	3,0:1
Тифен	30,6 ÷ 4,3	6	6,0:1
Метилдифацил	33,0 ÷ 4,5	6	5,0:1
ИЭМ-268	40,1 ÷ 7,1	5	5,0:1
Спазмолитин	43,0 ÷ 7,3	4	6,0:1
ИЭМ-30	54,0 ÷ 7,7	2	1,4:1
ИЭМ-411	80,0 ÷ 8,4	3	
ИЭМ-412	90,0 ÷ 8,8	2	12,0:1
ИЭМ-403	130,0 ÷ 18,00	2	9,0:1
ИЭМ-413	800,0 —	—	—
ИЭМ-425	1000,0 —	—	—

Препараты с шифром ИЭМ представляют собой:

ИЭМ-112 диметиламиноэтиловый эфир бензфуриловой кислоты;

ИЭМ-111 диэтиламиноэтиловый эфир бензанизильной кислоты;

ИЭМ-60 диметиламиноэтиловый эфир бензанизильной кислоты;

ИЭМ-23 диэтиламиноэтиловый эфир анизильной кислоты;

ИЭМ-58 диметиламиноэтиловый » » »

ИЭМ-30 диэтиламиноэтиловый » β-диэтиламиноэтоксифениленгликолевой кислоты;

ИЭМ-401 тропиновый эфир бензиловой кислоты;

ИЭМ-412 » » дифениленгликолевой кислоты;

ИЭМ-418 » » бензанизильной »

ИЭМ-403 » » анизильной »

ИЭМ-411 » » 4-хлорфеноксиуксусной »

ИЭМ-413 диметиламиноэтиловый эфир 4-хлорфеноксиуксусной кислоты;

ИЭМ-425 диэтиламиноизопропиловый эфир 4-хлорфеноксиуксусной кислоты;

ИЭМ-268 хлоргидрат диметилизотропилового эфира дифенилуксусной кислоты.

приводит минимальные и оптимальные эффективные дозы без статистической обработки полученных данных.

Центральные М-холинолитические свойства наиболее сильно выражены у 5 препаратов: глипина (ИЭМ-401, БЕТЕ), метамизла (ИЭМ-275), тиоэстера-22, амизила и ИЭМ-112, ED_{50} которых составляет 0,58—2,2 мг/кг. Соединения ИЭМ-403, ИЭМ-411, ИЭМ-412, ИЭМ-413 и ИЭМ-425 оказывали очень слабое центральное М-холинолитическое действие и их ED_{50} составляет 100, 1000 мг/кг и более. Остальные 13 веществ этого ряда образовали центральную группу, ED_{50} которых колеблется в пределах 7—50 мг/кг.

При уровне вероятности (P), равном 0,05, обе доверительные границы при сравнении ED_{50} большинства веществ являются положительными величинами, что позволяет признать различие в активности сравниваемых соединений статистически значимым (см. табл. 4).

Несмотря на большие удобства при пользовании методом ареколиновых гиперкинезов на мышах, получаемые данные по изложенным ранее соображениям могут быть расценены лишь как предварительные или ориентировочные, поскольку результаты оцениваются в альтернативной, а не в градиарной форме. Кроме того, при такой постановке опыта совершенно не учитывается ни выраженность, ни продолжительность судорог и тремора, обусловленных введением ареколина в норме и на фоне действия холинолитиков.

Для более детального изучения и сравнения силы центрального М-холинолитического действия веществами были поставлены опыты на морских свинках и голубях. В опытах на свинках сравнивали прирост количества движений после введения ареколина в контроле и после предварительного введения в различных дозах испытуемых веществ. В этих опытах были подтверждены данные предыдущих наблюдений и уточнены различия в действии некоторых соединений (см. рис. 8).

Для сравнительной оценки действия двух близких по активности веществ модель ареколиновых гиперкинезов у голубей является, возможно, самой удобной (Н. А. Хараузов, 1954, 1958). Частота миганий у голубей весьма постоянная, и можно точно определить прирост количества миганий под влиянием определенных доз ареколина. После внутримышечного введения ареколина, например, в дозе 3 мг/кг частота миганий возрастала (среднее из 338) на 80%.

В зависимости от величины дозы примененного холинолитика можно было полностью или частично предупредить возникновение эффекта возбуждения ц. н. с. под влиянием ареколина (рис. 9).

В опытах на голубях были установлены эффективные дозы 18 различных веществ, активность которых была выявлена

в предыдущих наблюдениях (табл. 5). Главное внимание было направлено на уточнение минимальных, средних и максимальных доз веществ, предупреждающих возникновение ареколинового гиперкинеза. Каждая доза была испытана не менее чем в 6 опытах. Сопоставление полученных результатов (статистически обработанных) позволило уточнить относительную активность изучавшихся веществ. (Средние данные приведены в табл. 5). Оказалось, что если величины средних эффективных доз веществ, установленные в опытах на мышах и голубях,

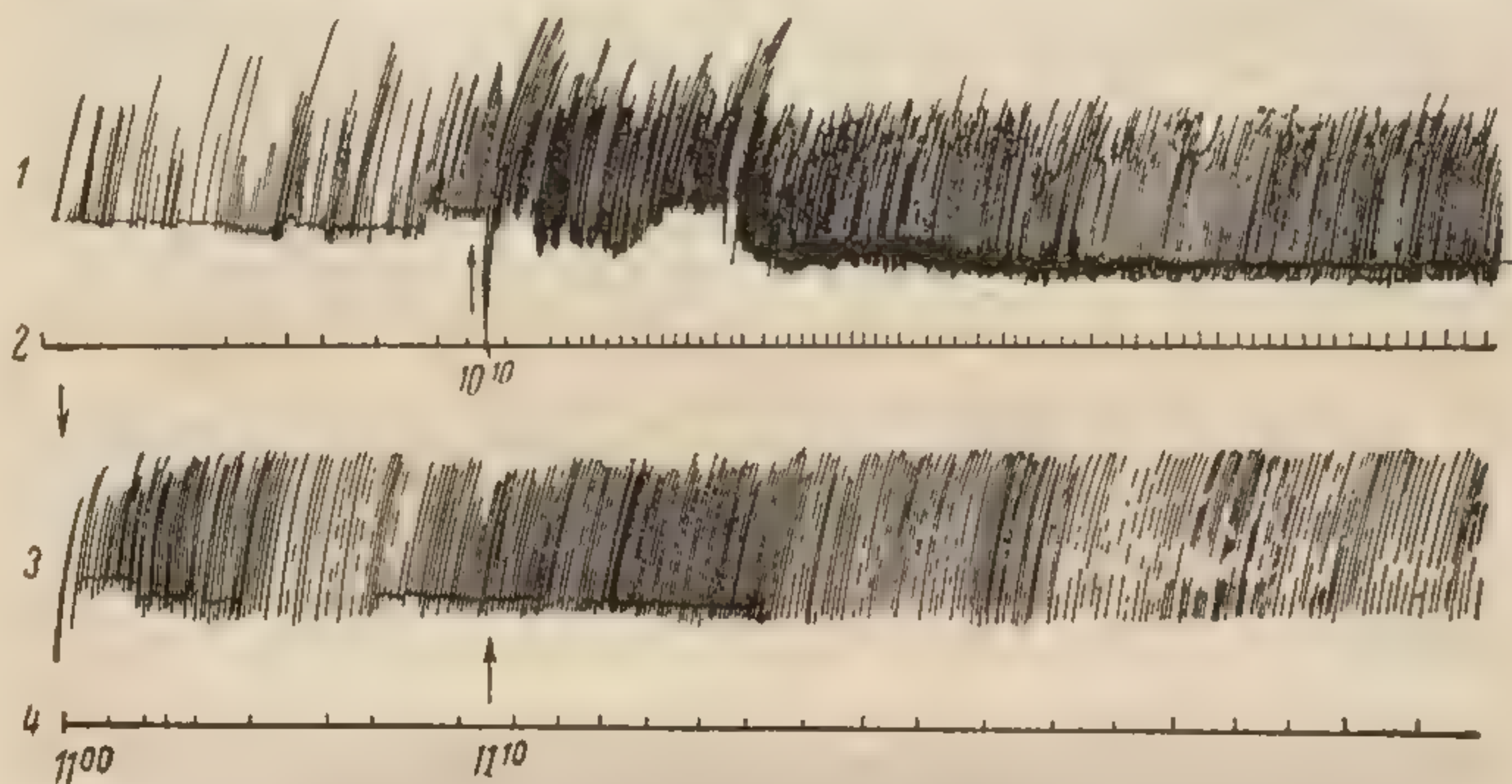


Рис. 9. Проявление центральных М-холинолитических свойств препарата метамизила в опытах с ареколиновым гиперкинезом на голубях.

1 — регистрация миганий голубя в норме и после внутримышечного введения ареколина (3 мг/кг, стрелка вверх); 2, 4 — отметка десятков миганий; 3 — запись миганий голубя после внутримышечного введения холинолитика метамизила (стрелка вниз, доза — 0,1 мг/кг) и последующего введения ареколина в прежней дозе.

находятся в хорошем соответствии и идут параллельно, то шкала крайних доз (пороговые и оптимальные) более растянута, а такие близкие по структуре вещества, как ИЭМ-58, ИЭМ-23 и другие, в минимальных и максимальных дозах заметно отличаются по выраженности оказываемого эффекта (см. табл. 5).

По описанной ранее методике нами были также изучены центральные М-холинолитические свойства веществ в опытах с электроэнцефалографией. В норме внутривенное введение ареколина в дозах 0,3—0,4 мг/кг вызывало отчетливую десинхронизацию ритмов и тремор животного. После введения больших доз (0,5 мг/кг) изменения биоэлектрической активности постоянно предшествовали приступам судорог.

Применение ареколина в указанных дозах на фоне действия холинолитиков, как правило, не сопровождалось эффектами возбуждения. Такие препараты, как глипин (ИЭМ-401),

Таблица 5

Предупреждение ареколиновых гиперкинезов у голубей
под влиянием различных доз сложных эфиров

Препараты (в порядке убывающей активности)	Дозы в мг/кг холинотитика	Число миганий в 1 мин (среднее из 6 наблюдений)					
		контроль			опыт		
		фон	после аре-колина	%	фон	после аре-колина	%
Глипин (ИЭМ-401)	0,05	31	59	190	32	45	145
	0,1	27	52	188	29	34	120
	0,3	29	52	188	28	26	90
ИЭМ-275 (метамизил)	0,1	29	55	189	29	32	110
	0,3	28	58	206	28	27	96
Тиоэстер-22	0,1	31	59	190	32	35	109
	0,5	27	54	200	30	26	86
Амизил	0,5	31	53	171	33	35	106
	1,0	32	50	156	32	24	75
ИЭМ-112	0,1	31	59	190	32	44	138
	1,5	30	45	150	31	28	90
ИЭМ-60	0,5	31	66	212	32	45	142
	5,0	27	59	218	29	32	111
	10,9	32	43	134	32	28	87
ИЭМ-111	0,5	29	54	186	30	49	161
	5,0	28	60	214	30	36	121
	10,0	25	44	176	28	15	53
Апрофен	1,0	30	47	156	32	46	143
	5,0	28	52	186	30	34	113
	10,0	27	49	177	28	20	71
ИЭМ-30	1,0	30	56	186	30	43	143
	10,0	23	43	187	26	31	119
	15,0	29	53	182	30	25	83
Тропацин	1,0	28	54	192	28	44	157
	10,0	29	55	190	30	36	120
	15,0	30	56	186	30	25	83
ИЭМ-23	1,0	27	53	196	29	48	168
	15,0	25	54	216	25	27	108

Продолжение

Препараты (в порядке убывающей активности)	Дозы в мг/кг холинотика	Число миганий в 1 мин (среднее из 6 наблюдений)					
		контроль			опыт		
		фон	после аре-колина	%	фон	после аре-колина	%
ИЭМ-58	1,0	28	68	442	28	54	192
	10,0	23	44	191	25	34	136
	30,0	30	50	185	30	27	90
Пентафен	5,0	28	49	175	30	36	120
	10,0	25	40	160	25	30	104
	15,0	29	45	155	29	27	93
Тифен	5,0	26	29	180	28	48	168
	10,0	28	51	182	28	38	136
	15,0	27	53	196	29	30	103
ИЭМ-265	5,0	26	50	192	26	43	165
	15,0	31	55	177	30	35	116
	30,0	29	52	179	29	21	72
Спазмолитин	5,0	28	51	182	30	50	186
	15,0	30	59	196	30	40	133
	30,0	27	49	181	27	23	85

метамизил (ИЭМ-275), амизил, тиоэстер-22, ИЭМ-112, уже в дозах 0,05—0,5 мг/кг вызывали отчетливые изменения в биоэлектрической активности мозга. На ЭЭГ появлялись высокоамплитудные медленные волны, частые низковольтные ритмы исчезали совсем или незначительно численно уменьшались. На фоне действия этих веществ ареколин не вызывал ни характерных изменений биопотенциалов мозга, ни судорог. Соединения типа апрофена, пентафена, тифена, тропацина оказывали блокирующее влияние в дозах 1—10 мг/кг, в то время как производные 4-хлорфеноксиуксусной кислоты (ИЭМ-403, ИЭМ-411, ИЭМ-412, ИЭМ-413, ИЭМ-425) даже в дозах 50—100 мг/кг не проявляли заметного влияния на биоэлектрическую активность мозга и не предупреждали возникновения ареколинового возбуждения.

Судя по изменениям ЭЭГ, в действии ареколина и некоторых сложных эфиров на ц. н. с. существует выраженный антагонизм. Большинство веществ, активных по отношению к центральным эффектам ареколина, практически не оказывало влияния на действие никотина (табл. 6). К таким препаратам

в первую очередь относятся глипин (ИЭМ-401), метамизил, амизил, ИЭМ-112, ИЭМ-418 и др.

Таблица 6

Сопоставление эффективности веществ при отравлении фосфаколом, при никотиновых и ареколиновых судорогах

Препарат	Защитный эффект при отравлении фосфаколом		Предупреждение судорог			
			никотиновых		ареколиновых	
	$ED_{50} \div$ мг/кг	актив- ность*	$ED_{50} \div$ мг/кг	актив- ность*	$ED_{50} \div$ мг/кг	актив- ность*
Спазмолитин	7,5 ÷ 1,0	1	29,0 ÷ 2,9	1	43 ÷ 7,3	1
Апрофен	5,7 ÷ 0,9	1,3	33,5 ÷ 3,4	0,9	24,5 ÷ 3,9	1,8
Амизил	4,1 ÷ 0,6	1,8	Не эффективен		1,6 ÷ 0,2	27
ИЭМ-30	38,0 ÷ 5,1	0,2	70,0 ÷ 6,2	0,4	54,0 ÷ 7,7	0,8
ИЭМ-60	10,6 ÷ 1,6	0,7	—	—	9,0 ÷ 1,3	4,7
ИЭМ-111	9,8 ÷ 1,4	0,8	—	—	7,0 ÷ 0,8	6,1
ИЭМ-58	19,0 ÷ 2,0	0,4	—	—	21,5 ÷ 2,9	2,0
ИЭМ-23	17,6 ÷ 1,9	0,4	—	—	18,5 ÷ 2,6	2,3
ИЭМ-112	5,2 ÷ 0,8	1,4	Не эффективен		2,2 ÷ 0,2	19
Пентафен	23,5 ÷ 3,7	0,3	15,0 ÷ 1,4	1,9	21,0 ÷ 0,1	2,1
Тифен	5,4 ÷ 1,1	1,4	10,5 ÷ 1,1	2,9	30,6 ÷ 4,3	1,4
Тиоэстер-22	2,5 ÷ 0,4	3,3	12,6 ÷ 1,2	2,4	1,1 ÷ 0,1	39
ИЭМ-275 (метамизил)	2,6 ÷ 0,3	2,8	Не эффективен		0,8 ÷ 0,1	56
ИЭМ-265 (медифацил)	6,8 ÷ 1,0	1,1	41,0 ÷ 4,2	0,7	33,0 ÷ 4,5	1,3
ИЭМ-268	8,0 ÷ 1,1	1,0	51,0 ÷ 4,2	0,6	40,1 ÷ 7,1	1,1
Тропацин	12,5 ÷ 2,4	0,6	12,0 ÷ 1,2	2,4	14,2 ÷ 0,2	3
Глипин (ИЭМ-401)	0,29 ÷ 0,15	26	Не эффективен		0,58 ÷ 0,1	75,0
ИЭМ-412	6,5 ÷ 1,2	1,1	»	»	90,0 ÷ 8,8	0,5
ИЭМ-418	8,4 ÷ 1,2	0,9	»	»	27,5 ÷ 4,2	1,6
ИЭМ-403	14,0 ÷ 1,8	0,5	»	»	130,0 ÷ 18,0	0,3
ИЭМ-411	200,0	—	»	»	80,0	—
ИЭМ-413	400,0	—	»	»	800,0	—
ИЭМ-425	800,0	—	»	»	1000,0	—

* Активность спазмолитина принята за единицу.

Оценивая полученные различными методами данные, можно заключить, что большинство изученных нами и другими исследователями веществ обладает выраженными центральными холинолитическими свойствами. К таким веществам относятся не только ранее известные препараты амизил, пентафен, апрофен, тропацин, но и многие из вновь обследованных, а именно: ИЭМ-401, ИЭМ-275, ИЭМ-265, ИЭМ-268, ИЭМ-112, ИЭМ-60, ИЭМ-111, ИЭМ-58, ИЭМ-23. Этим самым подтверждается предположение действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничкова о возможности синтеза новых холинолитических веществ с выражен-

ными центральными холинолитическими свойствами для их практического применения (1958).

Значительное совпадение результатов исследований, проведенных различными методами, позволило сопоставить силу центрального Н- и М-холинолитического действия исследованных веществ (см. табл. 6). Для удобства сравнения и последующего обсуждения материала с точки зрения связи структуры и действия за единицу активности мы приняли активность спазмолитина. При таком сравнении по центральному Н-холинолитическому действию только тиоэстер-22, тифен, тропацин и пентафен в 2—3 раза превосходят спазмолитин; апрофен, ИЭМ-265 и ИЭМ-268 близки к спазмолитину, в то время как все остальные 15 соединений значительно уступают спазмолитину по антиникотинным свойствам.

Вещества со слабовыраженными Н-холинолитическими свойствами оказывают сильное противоареколиновое действие и по сравнению со спазмолитином являются более активными М-холинолитиками центрального действия.

Проведенные нами в трех направлениях исследования дали в основном сходные результаты, что позволило определить в сравнительном плане силу центрального холинолитического действия веществ, представляющих собой сложные эфиры различных ароматических кислот и аминоспиртов. Примененные нами методики оказались достаточно адекватными для выявления центральных холинолитических свойств исследуемых соединений.

Представляет большой интерес сопоставление ED_{50} по защитному эффекту при отравлении фосфаколом, по предупреждению никотиновых и ареколиновых судорог (см. табл. 6). Из веществ, обладающих Н- и М-холинолитическими свойствами, только тропацин и пентафен имеют по всем 3 показателям близкие по величине ED_{50} (12,5; 12,0; 14,2 и 23,5; 15,0; 21,0 мг/кг соответственно).

При отравлении антихолинэстеразным средством амизил, ИЭМ-275, тиоэстер-22 и ИЭМ-112 оказывали защитный эффект в дозах, в два раза превышающих противосудорожные (противоареколиновые) дозы, в то время как препараты ИЭМ-413, ИЭМ-403, ИЭМ-412, ИЭМ-418 по предупреждению ареколиновых судорог были в 2—10 раз менее эффективными по сравнению с защитным действием при отравлении фосфаколом. У соединений ИЭМ-60, ИЭМ-111, ИЭМ-58, ИЭМ-23 различие в величинах доз было статистически не достоверным.

Поскольку в большинстве случаев ED_{50} по антагонизму с действием антихолинэстеразного средства меньше ED_{50} по Н- и М-холинолитическому действию, можно полагать, что в защитном действии подобных соединений при отравлении фосфаколом блокирование периферических холинореактивных систем

играет значительную роль. В силу этого оценка центральных холинолитических свойств веществ подобным методом может служить скорее всего в качестве ориентировочных опытов. Более точные данные при использовании антагонизма холинолитиков и антихолинэстеразных средств могут дать энцефалографические исследования.

При всей убедительности результатов изучения центральных холинолитических свойств веществ по выраженности их антагонистического действия к центральным эффектам антихолинэстеразных средств, ареколина, никотина вопрос об относительном преобладании центральных или периферических холинолитических свойств у таких препаратов остается не уточненным.

Определение соотношения центрального и периферического холинолитического действия представляет значительный теоретический и практический интерес. Суждения о таком соотношении, выведенные на основании сопоставления данных, полученных в специально созданных условиях для обнаружения либо только центрального, либо только периферического действия, нельзя считать доказательными. Аналогия между центральными и периферическими холинореактивными системами допустима только в определенных пределах, хотя бы вследствие очевидной неравнозначности анатомо-физиологических и биохимических условий их деятельности.

Попытки разработать тест для характеристики центрального и периферического холинолитического действия веществ при одновременной регистрации центрального и периферического эффектов предпринимались уже давно, но впервые удовлетворительно разрешить эту задачу удалось только С. Н. Голикову в 1956 г.

С. Н. Голиков показал, что атропин предупреждает и подавляет периферические эффекты ареколина (саливация) в значительно меньших дозах, чем те, которые необходимы для предупреждения и устранения центрального (судороги и тремор) действия ареколина. На основании полученных данных С. Н. Голиков пришел к выводу, что атропин обладает более сильным периферическим и относительно слабым центральным М-холинолитическими свойствами. В то же время такой синтетический препарат, как диазил (амизил, бенактизин), проявлял такие же холинолитические свойства, однако соотношение доз, необходимых для подавления центральных и периферических эффектов ареколина, было обратное тому, что было выявлено в отношении атропина: диазил легче (при употреблении меньших доз) устранял центральные эффекты ареколина. Так были впервые получены объективные данные о веществах, обладающих преимущественно центральными холинолитическими свойствами.

Данные С. Н. Голикова о центральном и периферическом действии атропина согласуются с данными Мейера и Абрея

(Meyer a. Abrey, 1952), показавших, что на периферических синапсах холинолитический эффект скополамина проявляется от меньших доз препарата по сравнению с дозами, вызывающими нарушение деятельности ц. н. с. С. Н. Голиков вполне закономерно сделал вывод о возможности использования ареколиновой интоксикации у мышей для оценки центрального и периферического эффектов холинолитиков по их способности предупреждать или устранять центральные (тремор) и периферические (саливация) признаки интоксикации.

Эта методика была также использована нами для оценки центральных и периферических холинолитических свойств веществ (П. П. Денисенко, 1959а). Всего было поставлено 123 опыта на 1500 мышах-самцах весом 18—25 г. Результаты оценивали в альтернативной форме: у скольких животных из 10 отсутствовала саливация и не возникали судороги (тремор) после введения ареколина (25 мг/кг) через 10 мин после внутрибрюшинного введения холинолитика в одинаковой дозе. Результаты наблюдений обработаны пробит-методом по Миллеру и Тейнтеру.

Оценка в альтернативной форме центрального и периферического противоареколинового эффекта 18 наиболее активных сложных эфиров в опытах на мышах показала, что выраженность центрального и периферического М-холинолитического действия при данной постановке опытов совпадает с таковой, выявленной другими методами исследований.

Сравнение средних эффективных доз, предупреждающих возникновение тремора и саливации у мышей (табл. 7), показало, что у 5 из 18 соединений, представляющих собой эфиры бензиловой, бензанизиловой, бензфуриловой кислот и алифатических аминоспиртов (амизил, метамизил — ИЭМ-275, ИЭМ-112, ИЭМ-111, ИЭМ-60), ED_{50} по центральному эффекту составляет 0,4—0,75 величины ED_{50} , выявленных по периферическому эффекту. Это различие статистически достоверно. Такие вещества, как ИЭМ-403, ИЭМ-418, тифен, тиоэстер-22 предупреждали периферические эффекты ареколина в несколько меньших дозах по сравнению с дозами, оказывающими блокирующее действие на центральные синапсы.

Соотношение ED_{50} по центральному и периферическому противоареколиновому действию остальных 9 сложных эфиров было равным единице или равнялось 0,8:1. При таком соотношении доз различие для большинства веществ оказалось статистически недостоверным. Представляет интерес тот факт, что в эти две группы вошли все соединения, которые обладают не только М-, но и Н-холинолитическими свойствами. С другой стороны, в эти группы вошли также все эфиры тропина. Можно предполагать, что тропиновые соединения слабее влияют на холинергические синапсы ц. н. с. по сравнению с эфирами

алифатических аминоспиртов (возможно, в силу специфического отличия этих систем от периферических), поскольку такие сильные М-холинолитики, как ИЭМ-401 (БЕТЕ) и другие, примерно в равных дозах оказывали одинаковый центральный и периферический эффект.

Таблица 7

Сопоставление средних эффективных доз ED_{50} в мг/кг по центральному и периферическому действию веществ (в порядке уменьшения соотношения)

Препарат	ED_{50} с доверительными границами по предупреждению		Отношение доз*
	судорог	саливации	
Метамизил (ИЭМ-275)	0,8 ÷ 0,19	1,7 ÷ 0,32	0,5 : 1
Амизил	1,6 ÷ 0,22	2,9 ÷ 0,55	0,55 : 1
ИЭМ-111	7,0 ÷ 0,82	12,0 ÷ 1,96	0,58 : 1
ИЭМ-112	2,2 ÷ 0,28	3,4 ÷ 0,39	0,65 : 1
ИЭМ 60	9,0 ÷ 1,38	12,0 ÷ 1,8	0,75 : 1
ИЭМ-23	18,5 ÷ 2,65	21,5 ÷ 3,7	0,8 : 1
Спазмолитин	43,0 ÷ 7,3	54,0 ÷ 8,0	0,8 : 1
ИЭМ-58	21,5 ÷ 2,94	25,5 ÷ 4,4	0,85 : 1
Апрофен	24,5 ÷ 3,95	28,5 ÷ 4,8	0,85 : 1
Пентафен	21,0 ÷ 2,6	24,5 ÷ 4,0	0,9 : 1
ИЭМ-30	54,0 ÷ 7,7	60,0 ÷ 9,6	0,9 : 1
Метилдифацил (ИЭМ-265)	33,0 ÷ 4,5	35,0 ÷ 5,6	0,95 : 1
ИЭМ-401 (глипин, БЕТЕ)	0,58 ÷ 0,13	0,6 ÷ 0,14	1,0 : 1
Тропацин	14,2 ÷ 2,2	14,5 ÷ 2,3	1,0 : 1
Тифен	30,6 ÷ 4,3	27,5 ÷ 3,8	1,1 : 1
Тиоэстер-22	1,1 ÷ 0,13	0,88 ÷ 0,14	1,2 : 1
ИЭМ-403	130,0 ÷ 18,0	7,0 ÷ 1,2	1,2 : 1
ИЭМ-418	27,5 ÷ 4,2	110,0 ÷ 17,0	4,0 : 1

* Имеется в виду отношение дозы вещества, оказывающего центральный эффект, к дозе вещества, при которой проявляется периферический эффект (последняя принята за единицу).

В отношении веществ, обладающих кроме М-, еще и Н-холинолитической активностью, можно сказать, что в опытах с ареколином была отмечена тенденция в сторону преобладания центральных холинолитических эффектов.

Указанная методика, несмотря на несомненные ее достоинства, не дает, однако, возможности в полной мере выявить свойства изучаемых холинолитиков. Во-первых, эта методика позволяет оценить центральный и периферический эффекты не всех холинолитиков, а только таких, которые блокируют М-холинореактивные системы. Во-вторых, при пользовании этой методикой можно легко определить силу холинолитического действия, в то время как вторая сторона эффекта — длительность действия — выясняется с большим трудом путем измене-

ния интервала между введением испытуемого вещества и ареколина, что значительно увеличивает объем работ. В-третьих, в силу того, что в качестве возбудителя холинореактивных систем используется химический агент (раздражитель), нельзя произвольно приостановить его влияние, равно как невозможно повторно вызвать желаемый эффект или повторно применить холинолитик в течение опыта. Наконец, данная методика не позволяет вполне объективно учитывать все наблюдаемые эффекты (тремор и саливацию).

В 1960 г. С. Н. Голиков и М. А. Разумова предложили новую модификацию ареколинового метода: на осциллографе регистрировать изменение биоэлектрической активности мозга (центральный эффект) и саливацию (периферический эффект) и определять минимальные дозы холинолитиков, предупреждающие появление указанных эффектов ареколина. Проведенные авторами нового метода опыты подтвердили результаты прежних исследований о преобладании у атропина периферических холинолитических свойств и центральных свойств у амизила и апрофена. Однако и эта методика не позволяет оценить продолжительность или силу Н-холинолитического эффекта.

Все это и обусловило наши поиски новых методов и предложение оценивать свойства веществ по их способности блокировать центральный и периферический эффекты раздражения блуждающего нерва (П. П. Денисенко, 1960а). Раздражение центрального конца блуждающего нерва даже на препарате «изолированная голова» (25—100 гц) немедленно вызывает реакцию десинхронизации (Бонвалле и Сигг — Bonvallet, Sigg, 1958).

Нами было обнаружено, что после внутривенного введения некоторых веществ холинолитического действия симптом «пробуждения» на ЭЭГ при различного вида раздражениях не проявляется. Последнее можно было объяснить скорее всего блокадой холинореактивных синаптических образований в ц. н. с., что вполне согласовалось с данными о центральном действии спазмолитина, амизила и других веществ. Для одновременной оценки центрального и периферического холинолитического действия препаратов мы регистрировали изменение центрального (ЭЭГ) и периферического (ЭКГ) эффектов раздражения блуждающего нерва.

У кролика или кошки под легким уретановым наркозом (0,5 г/кг) неперерезанный блуждающий нерв помещали во влажную камеру — пенал с платиновыми электродами для раздражения и серебряными пластинками для заземления (рис. 10, а). Камеру фиксировали шелком к глубоким мышцам шеи, рану закрывали (шелк или зажим Кохера), животное переворачивали на живот и оставляли привязанным к станку на все время опыта. На чернильно-пишущем осциллографе

регистрировали биоэлектрическую активность коры мозга (лобное, теменное и затылочное отведения) и частоту сокращений сердца (ЭКГ, второе отведение).

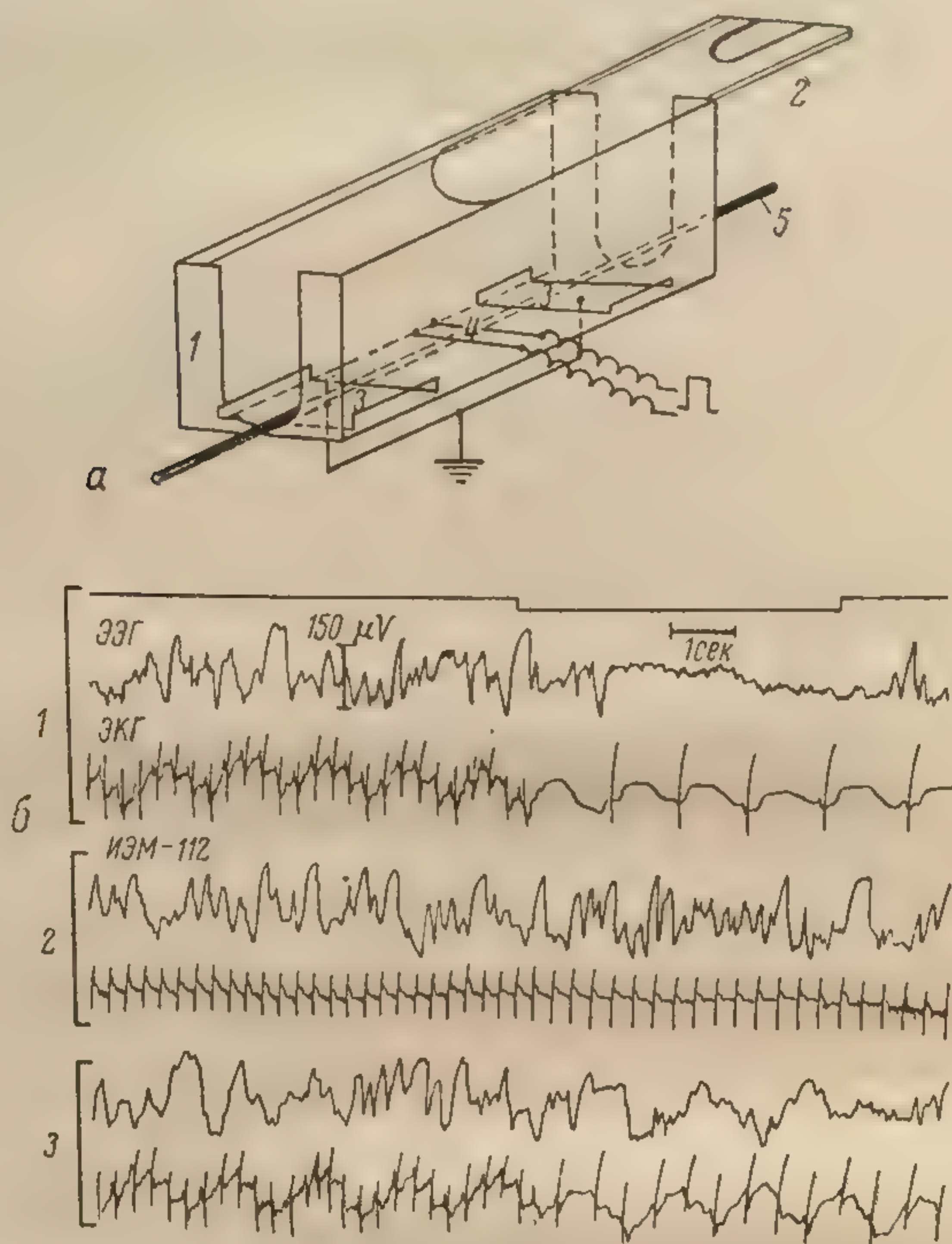


Рис. 10. Схематическое изображение камеры-пенала для раздражения непрерывного блуждающего нерва и эффект такого раздражения до и после введения холинэстеразы ИЭМ-112.

а: 1 — корпус камеры; 2 — крышка камеры; 3 — пластинки для заземления; 4 — электроды для раздражения; 5 — нерв.

б: опыт на кролике с раздражением непрерывного блуждающего нерва (отметка вверху).

1 — реакция в норме; 2 — через 5 мин после внутривенного введения ИЭМ-112 в дозе 1 мг/кг; 3 — то же через 30 мин.

Потенциалы мозга отводили (снимали) при помощи платиновых (30—70 μ) моно- или биполярных электродов. Блуждающий нерв раздражали прямоугольными импульсами (10—40, 250—400 гц, 0,1—1 мсек, 6—10 в) в течение 3—10 сек.

Регистрировали центральный и периферический эффекты при раздражении блуждающего нерва пороговыми и надпороговыми стимулами до и после введения испытуемого вещества. Регистрацию эффектов проводили каждые 5, 10 или 15 мин, в зависимости от предполагаемой продолжительности холинолитического действия изучаемых веществ.

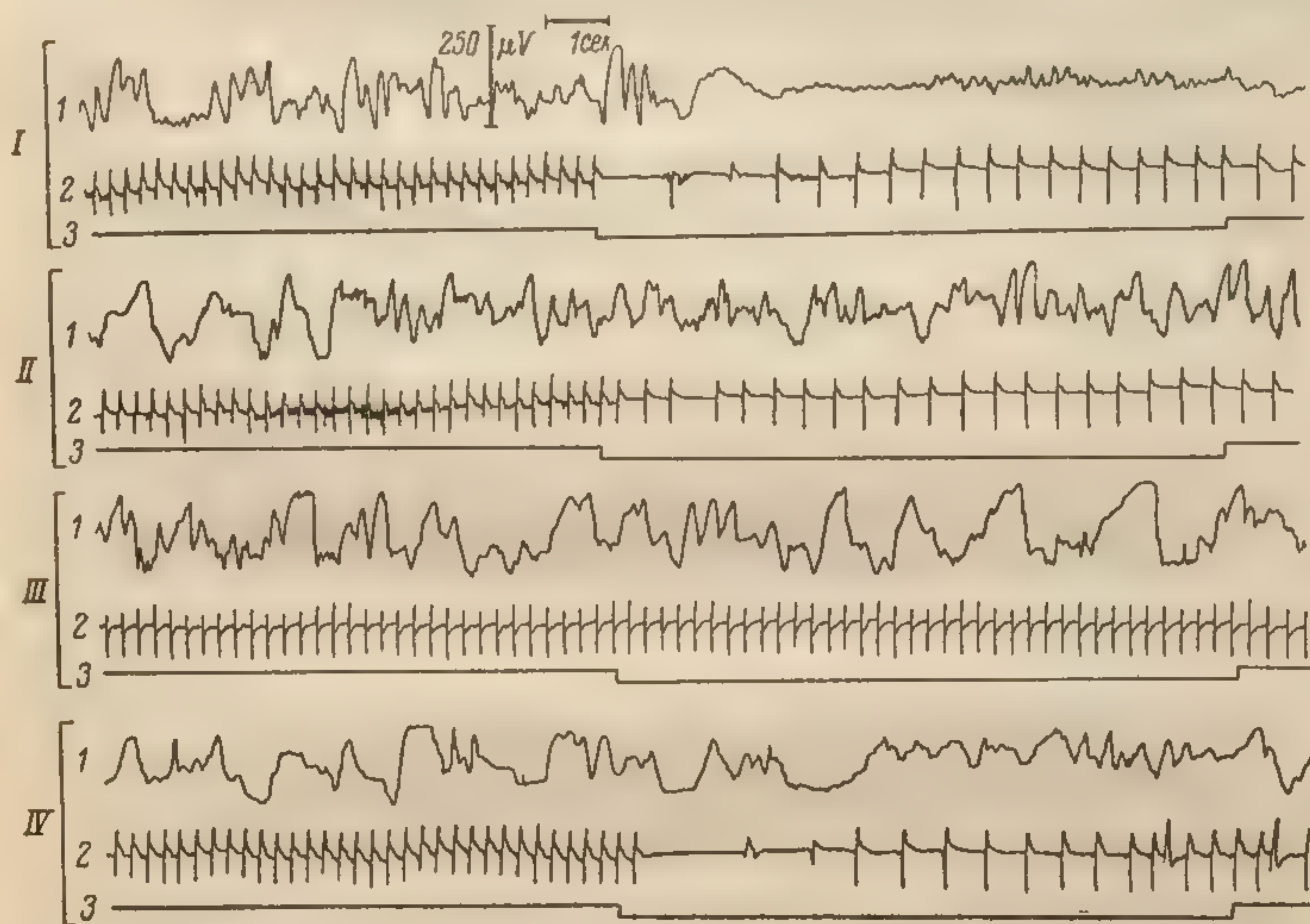


Рис. 11. Влияние холинолитика метамизила на проведение импульсов в центральных и периферических синапсах.

1 — ЭГ соматосенсорной зоны коры кролика; 2 — ЭКГ; 3 — отметка раздражения интактного блуждающего нерва. I — эффект раздражения в норме; II — после внутривенного введения метамизила в дозе 0,1 мг/кг; III — усиление периферического блокирующего эффекта после дополнительного введения препарата в дозе 0,3 мг/кг; IV — то же через 30 мин.

Несмотря на значительную трудоемкость этого метода, он позволяет определять соотношение силы и продолжительности центрального и периферического холинолитического действия веществ. Трудоемкость работы может быть значительно уменьшена при подготовке животных к хроническим опытам. Нами был разработан метод хронического эксперимента — вживленных электродов для раздражения блуждающего нерва. При такой постановке опытов имеется возможность сравнивать холинолитическое действие нескольких веществ на одном и том же животном.

В норме в ответ на каждое раздражение блуждающего нерва наблюдалась отчетливая картина десинхронизации потенциалов («пробуждения») на ЭЭГ и замедление сердечного ритма на ЭКГ (см. рис. 10, б), что служило доказательством проводимости нервных импульсов через холинергические синапсы на периферии и в центрах. Отсутствие указанных эффектов рассматривалось как доказательство блокады этих систем (см. рис. 10, б).

В опытах на кроликах и кошках были установлены минимальные дозы для каждого из 15 веществ, полностью блокирующие центральный и периферический эффекты. Была также определена продолжительность блокирующего эффекта.

При постановке этих опытов в большинстве случаев наблюдалось исчезновение центрального эффекта раздражения блуждающего нерва после меньших доз веществ (рис. 11, 12) и только с увеличением доз удавалось блокировать проведение импульсов и в периферических синапсах блуждающего нерва. В некоторых случаях (опыты с тиозестером-22, ИЭМ-58, ИЭМ-401 и др.) отмечалась одинаковая степень изменений и центральных и периферических эффектов после применения вещества, но в последующем выявлялось различие в скорости исчезновения блокады центральных и периферических холинергических систем (см. табл. 8 и 9).

Таблица 8

Сравнение центрального и периферического эффектов холинолитиков

Препарат	Центральный эффект (1)		Периферический эффект (2)		Отношение доз (1) : (2)
	ED ₅₀	средняя продолжительность действия в мин	ED ₅₀	средняя продолжительность действия в мин	
Глиптин (БЕТЕ, ИЭМ-401)	0,05	50	0,05	30	1/1
Метамизил (ИЭМ-275)	0,05	40	0,15	25	1/3
Амизил	0,1	40	0,2	25	1/2
Тиозестер-22	0,1	50	0,1	30	1/1
ИЭМ-112	0,15	30	0,3	20	1/2
ИЭМ-111	0,5	40	1,0	20	1/2
Апрофен	0,9	20	1,5	20	3/5
ИЭМ-60	0,6	30	1,0	15	3/5
ИЭМ-23	1,0	35	1,5	30	2/3
ИЭМ-58	1,2	35	1,5	30	4/5
Тропацин	1,8	30	2,0	15	3/5
Пентафен	1,3	45	2,5	25	1/2
Тифен	1,5	30	2,5	20	3/5
Метилдифацил (ИЭМ-265)	2,0	35	4,0	20	1/2
Спазмолитин	3,0	35	5,0	20	3/5

Таблица 9

Продолжительность центрального и периферического холинолитического действия сложных эфиров

Препарат	Дозы в мг/кг внутривенно	Продолжительность блокирующего эффекта (в мин)		Отношение (1) : (2)
		периферические синапсы (1)	центральные синапсы (2)	
Атропин	0,05	30	не эффектив	
Глипин (БЕТЕ, ИЭМ-401)	0,05	30	50	1,6
Тиозстер-22	0,1	25	40	1,6
Метамизил (ИЭМ-275)	0,15	25	80	3,2
Амизил	0,2	25	60	2,4
ИЭМ-112	0,3	30	60	2,0
ИЭМ-111	1,0	25	60	2,4
ИЭМ-23	1,5	30	50	1,6
Апрофен	1,5	30	30	1,0
Тропацин	2,0	15	30	2,0
Пентафен	2,5	25	80	3,2
Тифен	2,5	25	40	1,6
Метилдифацил (ИЭМ-265)	4,0	20	60	3,0
Спазмолитин	5,0	20	50	2,5

В третьей группе опытов было установлено, что такие вещества, как атропин, ИЭМ-418 и другие, в меньших дозах блокируют проведение нервных импульсов в периферических синапсах и только с увеличением доз наблюдалось уменьшение или полное исчезновение центрального эффекта раздражения блуждающего нерва (рис. 12, б).

Из табл. 8 и 9 видно, что продолжительность блокирования центральных и периферических холинореактивных систем при применении веществ в средних эффективных дозах различна: в большинстве случаев центральный холинолитический эффект сохранялся значительно дольше. Для того чтобы точнее оценить эту сторону наблюдаемых эффектов, мы сравнивали продолжительность центрального и периферического блокирующего действия после введения различных веществ в дозах, оказывающих отчетливый периферический эффект.

При такой постановке опытов оказалось, что продолжительность центрального холинолитического эффекта некоторых соединений в 1,5—3 раза больше по сравнению с продолжительностью периферического холинолитического действия (табл. 9). Таким образом, судя по силе и продолжительности действия,

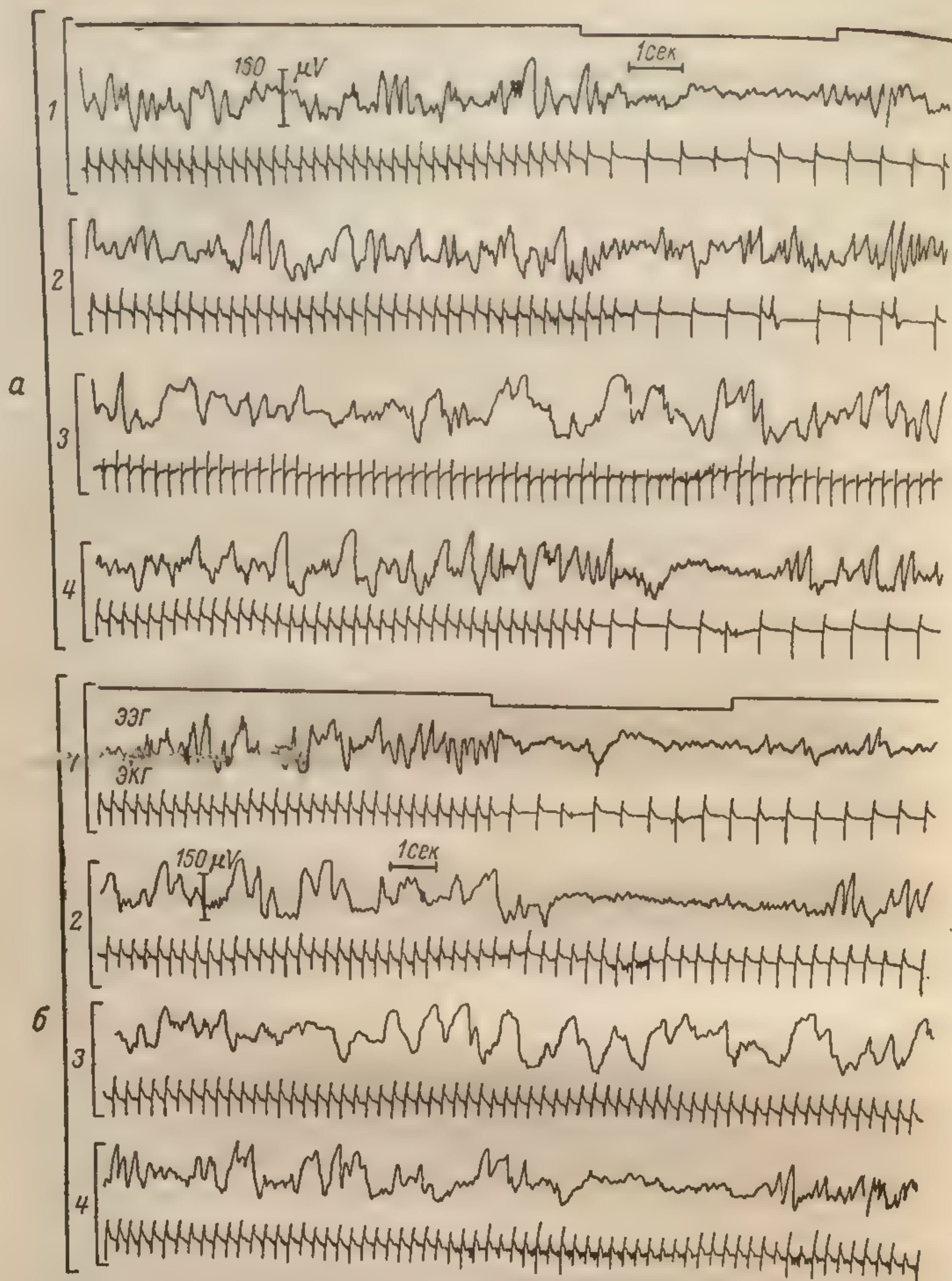


Рис. 12. Сравнение центрального и периферического холинолитического действия апрофена и атропина (опыты на кроликах).

Сверху вниз: отметка раздражения блуждающего нерва; ЭЭГ соматосенсорной области коры мозга; ЭКГ.

а: 1 — норма; 2 — после апрофена в дозе 0,3 мг/кг; 3 — то же, после апрофена в дозе 1 мг/кг; 4 — продолжение записи 3 через 25 мин.

б: 1 — норма; 2 — эффект после атропина в дозе 0,1 мг/кг; 3 — усиление центрального холинолитического эффекта атропина после дополнительного введения его в дозе 2 мг/кг; 4 — запись через 40 мин после применения атропина.

некоторые исследованные нами вещества проявляли главным образом центральные холинолитические свойства.

Сравнительная оценка различными методами отношения центрального холинолитического действия к периферическому показала, что большинство из ранее известных и новых соединений способно оказывать преимущественно центральное холинолитическое действие. Это проявляется в том, что эти вещества блокируют центральные холинореактивные системы в меньших дозах по сравнению с эффективными дозами в отношении периферических синапсов, а также в том, что центральный холинолитический эффект сохраняется значительно дольше по сравнению с периферическим.

Основываясь на данных С. Н. Голикова (1956), С. С. Либерман (1956), М. Я. Михельсона (1957), С. Н. Голикова и М. А. Разумовой (1960), П. П. Денисенко (1958, 1959а, 1960а, б; 1961к), можно заключить, что такие препараты, как метамизил, амизил, арпенал, апрофен, пентафен, тропацин, метилдифацил, спазмолитин, ИЭМ-112, глипин (ИЭМ-401) и другие, обладают преимущественно центральными холинолитическими свойствами.

Такой вывод находит хорошее подтверждение также и в многочисленных данных электрофизиологических исследований по определению влияния холинолитиков центрального действия на деятельность Ц. Н. С., в частности на проведение афферентных и эфферентных импульсов.

ИЗМЕНЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ

Изменение спонтанной биоэлектрической активности

В опытах с никотиновыми и ареколиновыми судорогами, с применением антихолинэстеразных средств различными исследователями было установлено, что амизил, метамизил, спазмолитин, апрофен, пентафен и другие сложные эфиры способны оказывать выраженные центральные холинолитические эффекты. Кроме того, в этих же исследованиях было обнаружено отчетливое различие в силе и характере центрального холинолитического действия указанных соединений. Все это вместе взятое позволяло предполагать о возможном различии в локализации действия таких холинолитиков, а также в различном их влиянии на проведение афферентных и эфферентных импульсов.

Для решения поставленных вопросов наиболее подходящим, на наш взгляд, приемом исследования является электрофизио-

логический метод, получивший весьма широкое применение в нейрофизиологии.

Вопрос о характере изменений ЭЭГ и поведения животных после введения им сложных эфиров, обладающих холинолитическими свойствами, таких как атропин, скополамин, получил довольно широкое освещение в нейрофизиологической литературе. По данным Уэско и соавторов (1948), Уиклер (1952), Брэдли и Илкес (1953), Ринальди и Химвич (1955), Лонго (1956) и других, атропин (0,5—2 мг/кг) и скополамин (0,05—0,1 мг/кг) у обезьян, собак, кошек и кроликов вызывали изменения ЭЭГ, сходные с таковыми при естественном сне: высокоамплитудные синхронные волны с ритмом 10—15 кол./сек.

На основании наблюдаемых закономерностей в изменении ЭЭГ после применения подобных веществ некоторые исследователи предложили отнести их в группу «синхронизирующих ЭЭГ» агентов, хотя поведение животных и не соответствует картине «сна» (Уиклер, 1952; Шуллер, 1959; Химвич, Ван-Метер, Оуэнс — Himwich, Van Meter, Owens, 1959; Остфельд, Махне, Унна — Ostfeld, Machne, Unna, 1960, и др.).

Имеются указания на изменение биоэлектрической активности мозга животных и человека под влиянием других холинолитических средств: парпанита (пентафена) (Токизана, Навакми, Гельгорн — Tokizane, Kawakami, Gellhorn, 1957), бенактизина (амизила) (Берджер, Хандлей, Лайнс — Berger, Hendley, Lynes, 1956), новокаина (В. А. Бабичев, 1957) и др.

Берджер и соавторы (Berger, Campbell, Hendle, Ludwig, Lynes, 1957) в опытах на кроликах наблюдали почти полное исчезновение быстрых потенциалов и установление ритмической активности (8—15 колебаний в 1 сек) после внутривенного введения бенактизина (амизила) в дозе 0,5 мг/кг.

Изменения биоэлектрической активности головного мозга человека после применения бенактизина (амизила) наблюдали Коади и Дьюзбери (Coady a. Jewesbury, 1956), Гесс, Якобсен (Hess, Jacobsen, 1957) и др. Изменения ЭЭГ в этих случаях авторы объясняют непосредственным влиянием препарата на ц. н. с.

При изучении центрального холинолитического действия сложных эфиров типа дифацила (спазмолитина) нами были выполнены электрофизиологические исследования на кроликах, кошках и собаках со вживленными в различные области мозга платиновыми или нихромовыми электродами.

При изучении изменений спонтанной биоэлектрической активности различных отделов мозга после применения сложных эфиров главное внимание было обращено на скорость возникновения изменений, их характер и продолжительность.

В норме ЭЭГ соматосенсорной области кролика состояла в основном из волн средней амплитуды (30—60 мкв) с частотой

4—9 в 1 сек. На них наслаивались мелкие частые волны с амплитудой до 15 мкв. Иногда отмечалось появление одиночных высокоамплитудных волн (5—8 в 1 мин), или так называемых «веретен».

Характер и выраженность изменений биоэлектрической активности мозга после применения холинолитиков зависели от величины доз, специфичности действия препарата, способа введения и локализации отводящих электродов, т. е. от функциональных особенностей биологического субстрата (П. П. Денисенко, 1958, 1960в). Первые изменения на ЭЭГ при внутривенном введении сложных эфиров в эффективных дозах появлялись через 5—10 сек и достигали наибольшей выраженности уже в первые минуты после введения холинолитиков.

Общим в действии всех изученных нами сложных эфиров является то, что после введения их в количестве 0,01—0,1 LD₅₀ постоянно обнаруживались отчетливые изменения биоэлектрической активности мозга. На ЭЭГ уменьшалось количество низковольтных высокочастотных потенциалов, высокоамплитудные медленные колебания становились преобладающими или единственными. Такие изменения усиливались с увеличением доз холинолитиков (П. П. Денисенко, 1960в, 1961а, 1962в). Однако в действии сложных эфиров на биоэлектрическую активность мозга имелись и некоторые особенности, выявившиеся при многократном использовании холинолитиков различного типа действия.

Наши опыты показали, что синхронизация спонтанных потенциалов мозга возникает не только после атропина, скополамина, но и после амизила, ИЭМ-112, метамизила, пентафена и других использованных нами сложных эфиров. Аналогичные наблюдения были сделаны различными авторами при электроэнцефалографическом изучении апрофена (З. В. Волкова, 1959); тифена, диазила (амизила), тиоэстера-22 (А. М. Кац, 1958, 1962); спазмолитина (Д. С. Пасков, 1958; Л. Л. Пыхтина, 1960); производных бензиловой кислоты (С. С. Либерман и Т. Ю. Ильюченко, 1961).

Выраженность и продолжительность синхронизации спонтанных потенциалов (преобладание высокоамплитудных медленных волн при малом количестве или полном отсутствии высокочастотных потенциалов) зависела от характера холинолитического действия веществ: чем сильнее М-холинолитическое действие, тем отчетливее изменения ЭЭГ.

Следует отметить, что в наших опытах хотя и не наблюдался снотворный эффект после применения холинолитиков, однако успокаивающее действие их проявлялось постоянно, что выражалось в уменьшении двигательных реакций животных, развитии дремотного состояния, уменьшения ориентировочной реакции на внешние раздражения.

С другой стороны, в опытах с употреблением сложных эфиров в больших дозах (амизил, метамизил 5—7 мг/кг, спазмолитин, пентафен — 15—20 мг/кг внутривенно) непосредственно за введением препаратов возникали кратковременные клоникотонические судороги, что имело соответствующее отражение на ЭЭГ. О возможности возникновения судорог после введения бенактизина (амизила) в большой дозе указывают также другие исследователи (Уайт, Роайя — White, Royajy, 1960).

Период возбуждения животных после применения больших доз холинолитиков был непродолжителен и сменялся адинамией и угнетением с преобладанием на ЭЭГ высокоамплитудных медленных волн.

Под влиянием веществ с выраженными М-холинолитическими свойствами наступала не только перестройка ритма (гиперсинхронизация) и смена характера потенциалов, но в большинстве случаев имело место возрастание общей биоэлектрической активности мозга. По данным Дрогоцки, Гольдштейна (Drohoski, Goldstein, 1958a, б) бенактизин (амизил) в дозах 0,2—0,4 мг/кг внутривенно вызывал у кроликов повышение электропродукции мозга на 50—60% в течение 20—40 мин. Препарат в дозе 0,8 мг/кг увеличивал электропродукцию мозга на 100—120% на протяжении полутора часов.

Вещества типичного Н-холинолитического действия (парпанит, спазмолитин, тифен и др.) в дозах 1—3 мг/кг, как правило, мало изменяли спонтанную биоэлектрическую активность мозга в смысле общей электропродукции, а при употреблении их в более высоких дозах могли не только вызвать перестройку характера и частоты потенциалов, но и уменьшить биоэлектрическую активность мозга.

Вторая, заслуживающая внимания, особенность действия сложных эфиров на биоэлектрическую активность мозга — это появление на ЭЭГ при определенных условиях не гиперсинхронизации медленных потенциалов, а типичной картины десинхронизации. Это, казалось бы, парадоксальное явление, чаще наблюдалось при использовании спазмолитина, пентафена и других Н-холинолитиков в дозах 0,1 мг/кг внутривенно, а также амизила, атропина в дозах 0,01 мг/кг внутривенно (рис. 13). «Возбуждающий» эффект Н-холинолитиков возникал легче тогда, когда препараты вводили животным, длительно пребывавшим в камере, а эффект М-холинолитиков — в случаях, когда животное еще не совсем успокоилось, не впало в дремотное состояние. Поскольку подобные изменения наблюдались многократно в опытах на животных с уже угашенными ориентировочными рефлексам на обстановку и процедуру введения вещества, то приходится признать, что подобный эффект обусловлен влиянием веществ на холинергические структуры мозга.

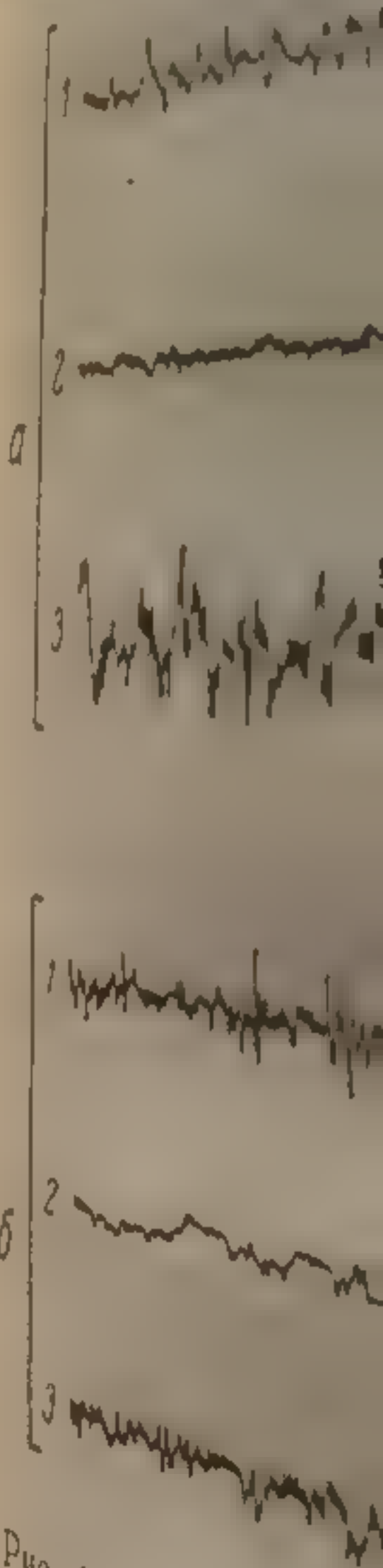


Рис. 13. Различный характер биоэлектрической активности мозга кролика
а 1 — ЭЭГ в норме, 2 — ЭЭГ в норме, 3 — ЭЭГ в норме
б 1 — ЭЭГ в норме, 2 — ЭЭГ в норме, 3 — ЭЭГ в норме

ЭЭГ отмечалось снижение амплитуды. При подкожном введении (0,01—0,1 мг/кг) у кролика наблюдалось снижение вольтности симметричных волн. При сопоставлении кривых в видовой чужеродности, что в данной порежки, механизмы не предпринимались. Не исключено, что вызываемые блокирующим

В доступной литературе нам не удалось встретить сведений подобного рода. Однако, по данным некоторых исследователей, изучавших влияние бенактизина (амизила) и атропина на биоэлектрическую активность мозга человека (Коади и Джьюзберн, 1956; Гесс, Якобсен, 1957; Скарцелла, 1958, и др.), после назначения этих веществ внутрь в дозах 1—4—6 мг на

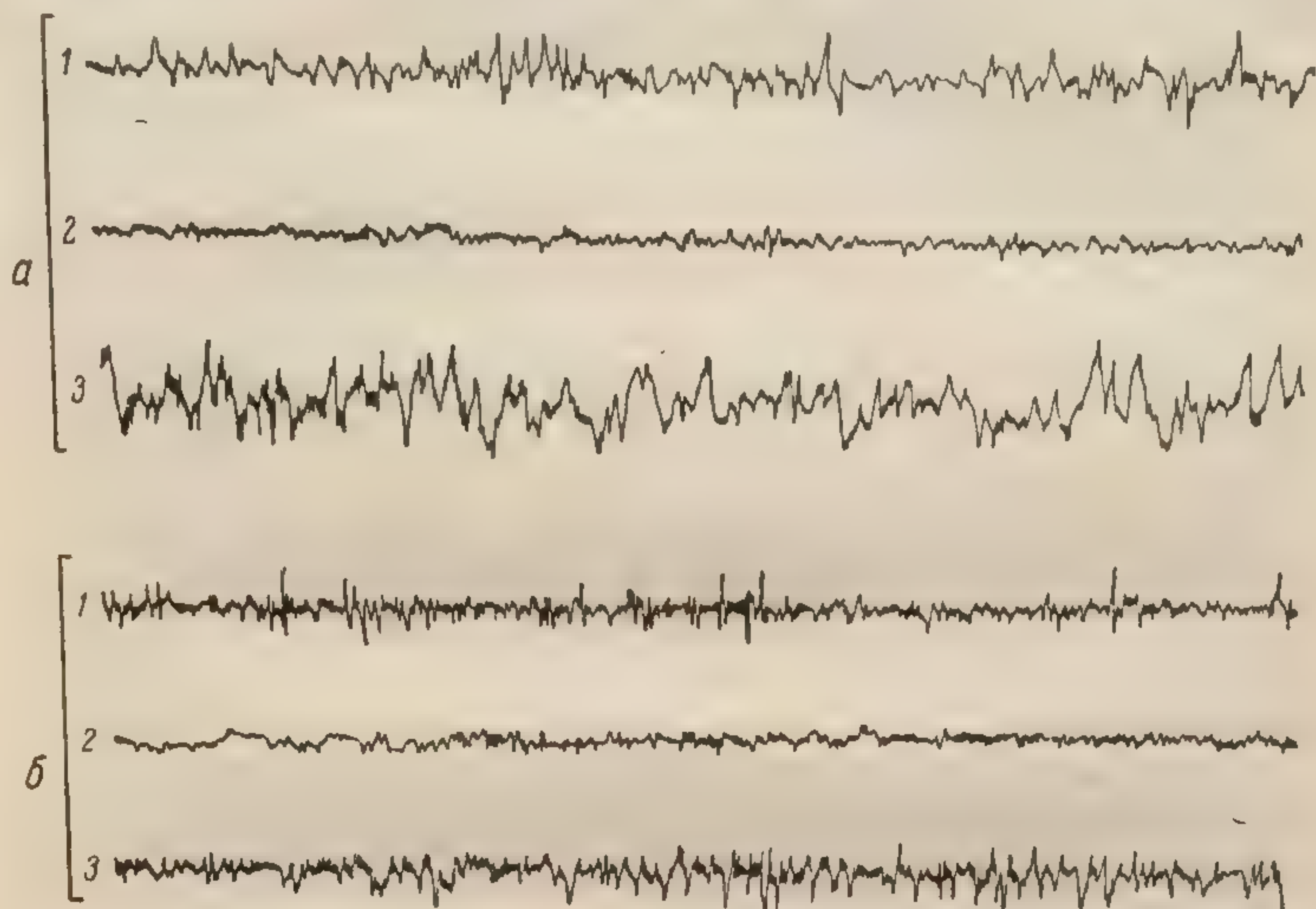


Рис. 13. Различный характер изменений спонтанной биоэлектрической активности мозга кроликов после введения центральных холинолитиков в малых и больших дозах.

а: 1 — ЭЭГ в норме, 2 и 3 — ЭЭГ после внутривенного введения метамизила в дозах 0,01 и 0,5 мг/кг.

б: 1 — ЭЭГ в норме; 2 и 3 — ЭЭГ после внутривенного введения пентафена в дозах 0,05 и 2 мг/кг.

ЭЭГ отмечалось снижение α -ритма и появление частой активности. При подкожном введении бенактизина, атропина (0,01—0,1 мг/кг) у пациентов наступала десинхронизация на ЭЭГ, снижение вольтажа потенциалов, появление иногда низковольтной симметричной активности (Финк — Fink, 1960).

При сопоставлении этих данных нельзя не учитывать различие в видовой чувствительности к холинолитикам, однако нам кажется, что в данном случае мы имеем дело с явлением одного порядка, механизм которого еще не выяснен.

Не предпрешая вопроса о точной локализации действия использованных нами холинолитиков, можно было предполагать, что вызываемые ими изменения электрограмм обусловлены блокирующим влиянием их не только на чувствительные

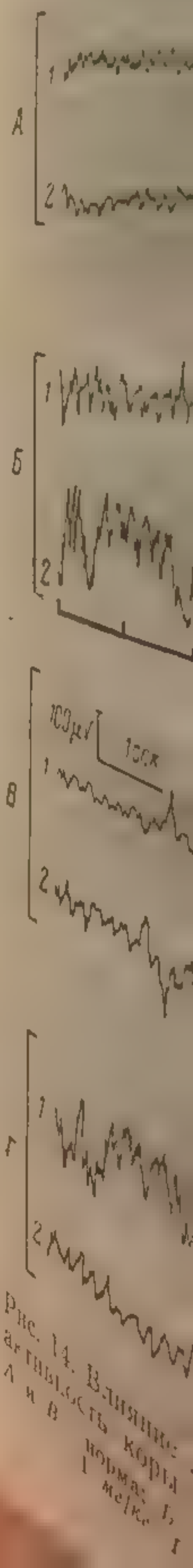
(холинореактивные) системы синапсов коры, но в значительной, если не главной, мере — синапсов подкорковых областей, в частности ретикулярной формации мозга, определенным участкам которой приписывается ведущая роль в феномене синхронизации и десинхронизации ЭЭГ (Ф. М. Серков, 1957; Южлэн, Бонвалле, 1957a, b, c; Мэгун, 1958; Кордэ, Манси — Cordeau, Mancía, 1958).

Скорость наступления и выраженность изменений ЭЭГ после применения холинолитиков в эффективных дозах зависела также от способа введения веществ. Этот вопрос был изучен нами в специальных опытах на кроликах и кошках.

Первоначально у интактных кроликов регистрировали изменения ЭЭГ после внутривенного введения веществ. У нескольких животных ЭЭГ была записана на фоне легкого уретанового наркоза. Затем через несколько дней после первого введения сложных эфиров животных брали в острый опыт, под местной анестезией и легким эфирным наркозом обнажали сонную и позвоночную артерии, подводили к ним полиэтиленовые трубки и после того, как действие эфира исчезало, регистрировали ЭЭГ до и после введения вещества в артерии. В опытах на кошках изучали влияние холинолитиков при различном введении на фоне действия кураре. В этих опытах обращали внимание главным образом на два момента: на скорость проявления эффекта (возникновение изменений на ЭЭГ) и на выраженность изменений электрограмм коры и ретикулярной формации среднего мозга. О степени различия в наблюдаемых эффектах можно судить по данным *сводного протокола опытов* с применением амизила и пентафена.

Препарат	Место введения	Дозы в мг/кг	Место и характер изменений биопотенциалов	
			изменения возникают раньше	изменения выражены больше
Амизил	В вену	1	На ЭГ ретикул. формации	На ЭГ ретикул. формации
	В сонную артерию	0,25	На ЭГ коры	—
	В позвоночную артерию	0,02	На ЭГ ретикул. формации	На ЭГ ретикул. формации
Пентафен	В вену	2	На ЭГ коры	На ЭГ коры
	В сонную артерию	0,5	» » »	» » »
	В позвоночную артерию	0,1	На ЭГ ретикул. формации	На ЭГ коры мозга

Эти опыты показали, что при введении препаратов в сонную артерию первые изменения возникали на электрокортикограмме, а при введении в позвоночную артерию — на электрограмме ретикулярной формации ствола мозга, т. е. в первую очередь изменялась биоэлектрическая активность тех областей мозга,



куда первоначально проникало введенное вещество. Это позволяет заключить, что наблюдаемые изменения ЭГ обусловлены блокирующим влиянием вещества на элементы данной области, а не являются результатом косвенных влияний из других образований мозга. Однако выраженность изменений ЭГ не всегда соответствовала месту первого их проявления, что заставляет предполагать о наличии определенной избирательности действия веществ.

Для более полного изучения этого вопроса нами были проведены наблюдения на кроликах с электродами, вживленными в различные отделы мозга: височную, теменную, затылочную области коры, подбугорную и таламическую области, зритель-

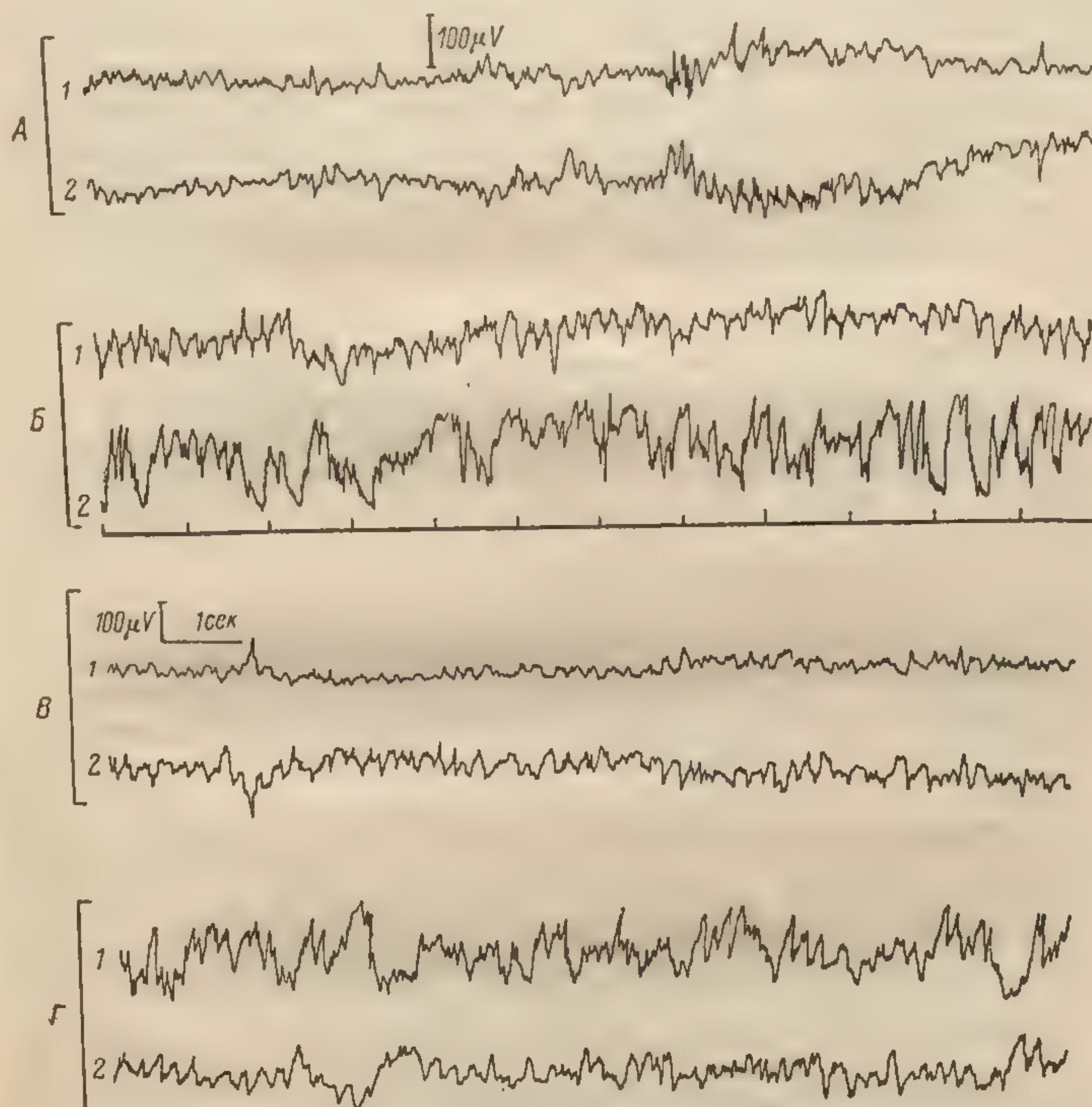


Рис. 14. Влияние М- и Н-центральных холинолитиков на биоэлектрическую активность коры (1) и ретикулярной формации таламуса (2) кроликов. А и В — норма; Б — через 3 мин после внутривенного введения метамизила в дозе 1 мг/кг; Г — через 3 мин после применения пентафена (3 мг/кг).

ный бугор и четверохолмие, варолиев мост, ретикулярную формуляцию среднего мозга. В опытах на этих животных были получены данные, свидетельствующие о существенных различиях в изменениях биоэлектрической активности этих областей после внутривенного введения веществ с отчетливо выраженными специфическими холинолитическими свойствами: метамизила и амизила, с одной стороны, и пентафена, тифена, спазмолина — с другой.

Насколько нам позволяет судить визуальная оценка изменений электрограмм, эти опыты показали, что вещества преимущественно М-холинолитического действия (амизил, метамизил) в первую очередь и в большей степени изменяли биоэлектрическую активность подкорковых образований (рис. 14), в то время как после применения соединений с отчетливо выраженными Н-холинолитическими свойствами изменения отмечались преимущественно на электрокортикограммах (П. П. Денисенко, 1961а, 1962а). Вещества, оказывающие блокирующее влияние и на М-, и на Н-холинергические системы, такие как апрофен, метилдифацил, тропацин, примерно в равной мере изменяли биоэлектрическую активность коры и подкорковых образований мозга.

Продолжительность изменений биоэлектрической активности мозга, обусловленных внутривенным введением холинолитиков в эффективных дозах, различна. Так, метамизил, амизил в дозе 0,5 мг/кг вызывали изменения биоэлектрической активности мозга на 40—120 мин, а после применения их в дозе 5 мг/кг ЭЭГ не возвращалась к исходному виду более 10 ч (рис. 15). Сравнительную оценку эффективности веществ можно сделать

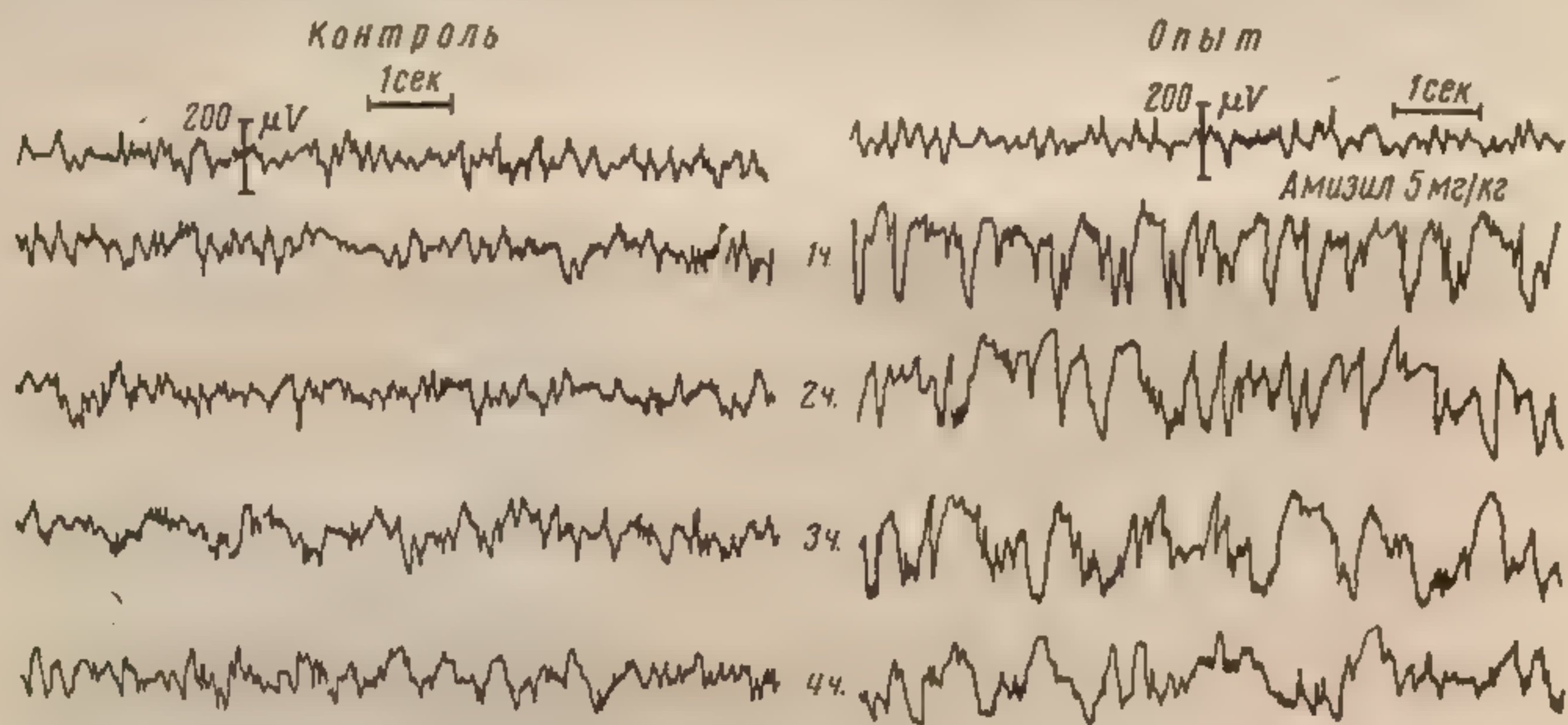


Рис. 15. Продолжительность изменений ЭЭГ, вызванных центральным холинолитиком амизилом (опыт на кролике).

В контроле — запись потенциалов мозга в течение 4 ч после внутривенного введения физиологического раствора. В опыте запись через каждый час после внутривенного введения амизила.

Спазмолити
Амизил . .
Апрофен .
Пентафен .
Метамизил
Тропацин .
Метилдифац
ИЭМ-112
ИЭМ-401 (г.

Для того чтобы
ий, нами были н
нивалин, а также
дифацила.

Вывод о цент
вытекает из след
соединений с чет
получены сколько
ской активности
стоянно и даже
нения ЭЭГ. Отсу
четвертичных сое
недостаточным пр
барьер, о чем сви
данные (Бове и
лский, Э. В. Зей
1954; Э. В. Зей
1957). Это предл
выводы таких се
стоянно отмечал
эффект (рис. 16.
Неэффективно
ном введении обу

из данных сводной табл. 10, составленной по результатам 10 наблюдений в каждом случае.

Таблица 10

Средние эффективные дозы веществ и продолжительность вызываемых изменений (по ЭЭГ)

Препарат	Эффективные дозы в мг/кг внутривенно	Продолжительность изменений био- электрической ак- тивности мозга (минимальная- максимальная) в 10 наблюдениях, в мин
Спазмолитин	5	40—120
Амизил	1	50—120
Апрофен	3	40—110
Пентафен	2	30—90
Метамизил	0,5	40—120
Тропацин	2	30—80
Метилдифацил	5	50—130
ИЭМ-112	1	50—110
ИЭМ-401 (глипин)	0,5	30—70

Для того чтобы определить природу наблюдаемых изменений, нами были использованы ацетилхолин, никотин, ареколин, нивалин, а также четвертичные аналоги метамизила и метилдифацила.

Вывод о центральном характере наблюдаемых изменений вытекает из следующих опытов. При внутривенном введении соединений с четвертичным атомом азота в молекуле не были получены сколько-нибудь заметные изменения в биоэлектрической активности мозга, в то время как третичные аналоги постоянно и даже в меньших дозах вызывали отчетливые изменения ЭЭГ. Отсутствие эффектов при внутривенном введении четвертичных соединений (рис. 16, 2) обусловлено, скорее всего, недостаточным проникновением их через гемато-энцефалический барьер, о чем свидетельствуют многочисленные литературные данные (Бове и Бове-Нитти, 1948; С. В. Аничков и М. Л. Бельский, 1952; 1953; Лудуена и Лэндз — Luduena a. Lands, 1954; Э. В. Зеймаль, М. Я. Михельсон и Р. С. Рыболовлев, 1957). Это предположение подтверждается еще и тем, что при введении таких соединений в полость четвертого желудочка постоянно отмечался выраженный центральный угнетающий эффект (рис. 16, 3).

Неэффективность четвертичных соединений при внутривенном введении обусловлена слабым проникновением их в ц. н. с.

В. А. Печенкин (1962) в опытах с перфузией желудочков мозга показал, что четвертичные соединения, например лаhezин, практически не проникали через гемато-энцефалический барьер, в то время как его третичный аналог амизил обнаруживался в перфузате в количестве до $1/10$ части введенного количества уже в первые 30 мин.

Опыты с регистрацией спонтанной биоэлектрической активности мозга позволяют прийти к убеждению, что наблюдаемые изменения электрограмм после применения холинолитиков типа сложных эфиров являются отражением влияния последних на

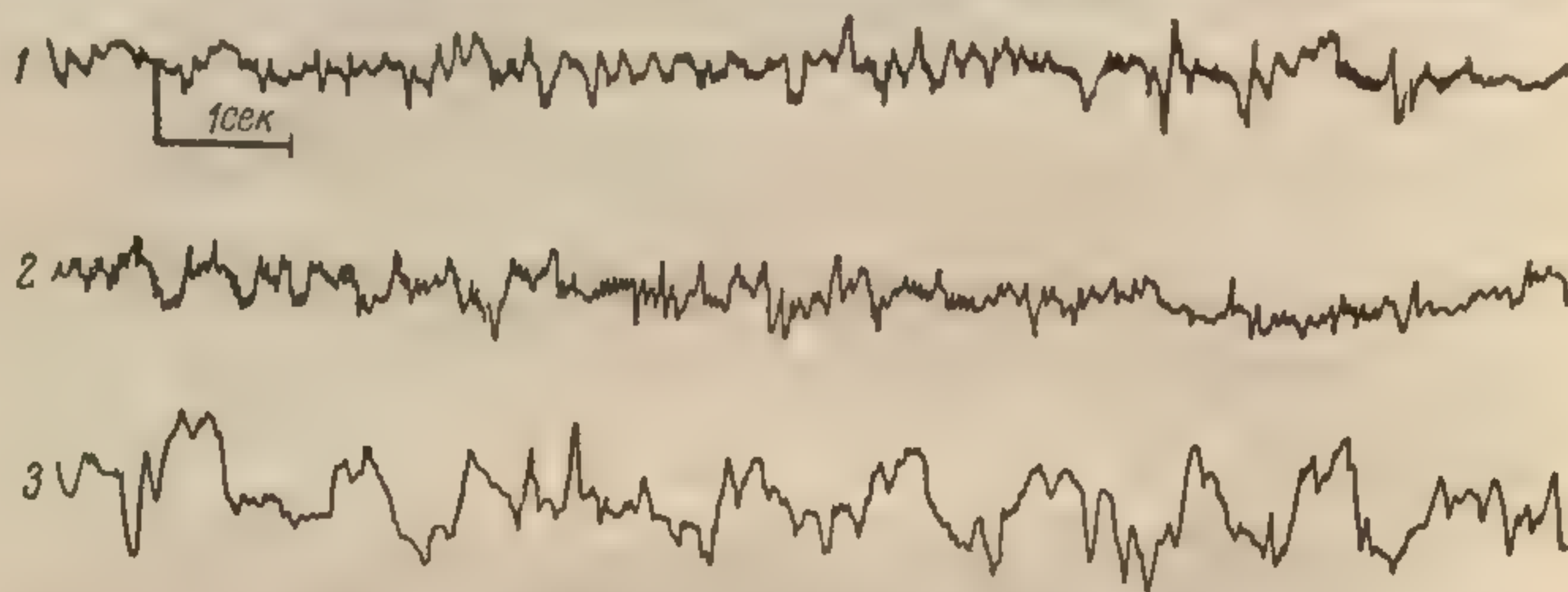


Рис. 16. Влияние четвертичного аналога метамизила (ИЭМ-353) на биоэлектрическую активность мозга кролика.

1 — норма; 2 — через 5 мин после внутривенного введения ИЭМ-353 в дозе 0,5 мг/кг; 3 — то же после введения этого препарата в четвертый желудочек в дозе 0,2 мг/кг

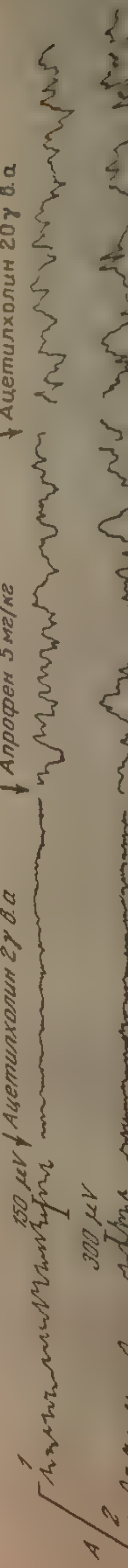
холинореактивные системы центральных синапсов. Прямым доказательством этому служит выраженный антагонизм центрального действия сложных эфиров и холиномиметиков, а также самого ацетилхолина (рис. 17).

Так, в опытах на интактных животных, а также на препаратах *cervau isole* и *encephale isole* ацетилхолин, эзерин, нивалин, никотин и ареколин вызывали диффузную десинхронизацию потенциалов головного мозга, что соответствует описанию в литературе (Бове и Лонго, 1951; Брэдли, Илкес, 1953; Бонвалле, Дэлл, Южлэн, 1954; Лонго, Бергер, Бове, 1954; Ринальди и Химвич, 1955; Лонго, Сильвестрини, 1957; Шуллер, 1959). После введения ацетилхолина в сонную или в позвоночную артерию в дозе 2—10 мкг, внутривенного введения нивалина в дозах 2—5 мг/кг, никотина (0,25—0,4 мг/кг), ареколина (0,4 мг/кг) постоянно возникала отчетливая десинхронизация биопотенциалов мозга (см. рис. 6, 9, 17). Продолжительность таких изменений составляла 10—50 мин. Десинхронизирующий эффект ацетилхолина и холиномиметиков можно было полностью или частично предупредить и устранить введением сложных эфиров — амизила, метамизила, спазмолитина, пентафена, арпенала, апрофена, метилдифацила, ИЭМ-111, ИЭМ-112 и др. Такого рода

↓ Ацетилхолин 20 γ в.а

↓ Апрофен 5 мг/кг

↓ Ацетилхолин 2 γ в.а



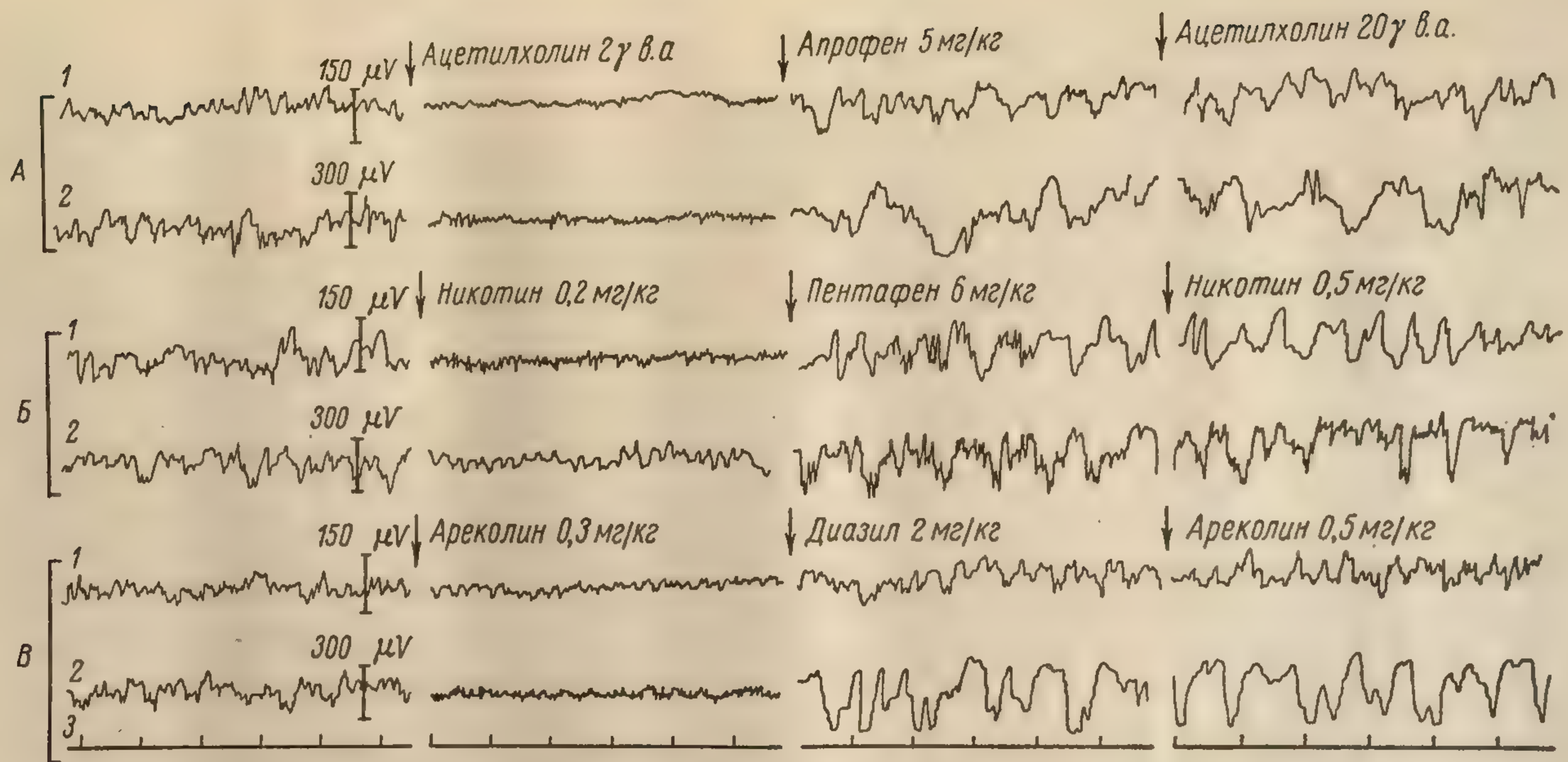


Рис. 17. Антагонизм в центральном действии холинолитиков и холиномиметиков (по изменению ЭГ).

1 — ЭГ соматосенсорной области; 2 — ЭГ ретикулярной формации среднего мозга; 3 — отметка времени (1 сек). Опыты на препарате «изолированный мозг». Ацетилхолин вводили внутриартериально, остальные препараты — внутривенно. Интервал между введением веществ — 5—10 мин.

наблюдения были сделаны Д. С. Пасковым в 1958 г. в опытах с амизилом, спазмолитином и антихолинэстеразным средством — нивалином, а в 1961 г. Р. Ю. Ильюченком и М. Д. Машковским — с амизилом и некоторыми его аналогами.

Р. Ю. Ильюченко и Р. У. Островская (1962а, б) в серии электрофизиологических исследований на кошках и кроликах показали возможность предупреждения и устранения центральных эффектов никотина и ареколина с помощью амизила, метамизила, пентафена, спазмолитина, тропацина, бензацина и других сложных эфиров.

Десинхронизирующие эффекты ацетилхолина, нивалина, никотина и ареколина легко предупреждались и устранялись сложными эфирами. Как уже упоминалось ранее, антагонизм между этими двумя группами веществ двухсторонний и отчетливо избирательный (см. рис. 17).

При изучении методом энцефалографии антагонистических отношений между холинолитиками и ацетилхолином, нивалином были получены некоторые данные, важные, на наш взгляд, для раскрытия феномена локализации действия веществ. Оказалось, что такие соединения, как амизил, метамизил (0,02 мг/кг) легче предупреждали эффект десинхронизации от ацетилхолина и ни-

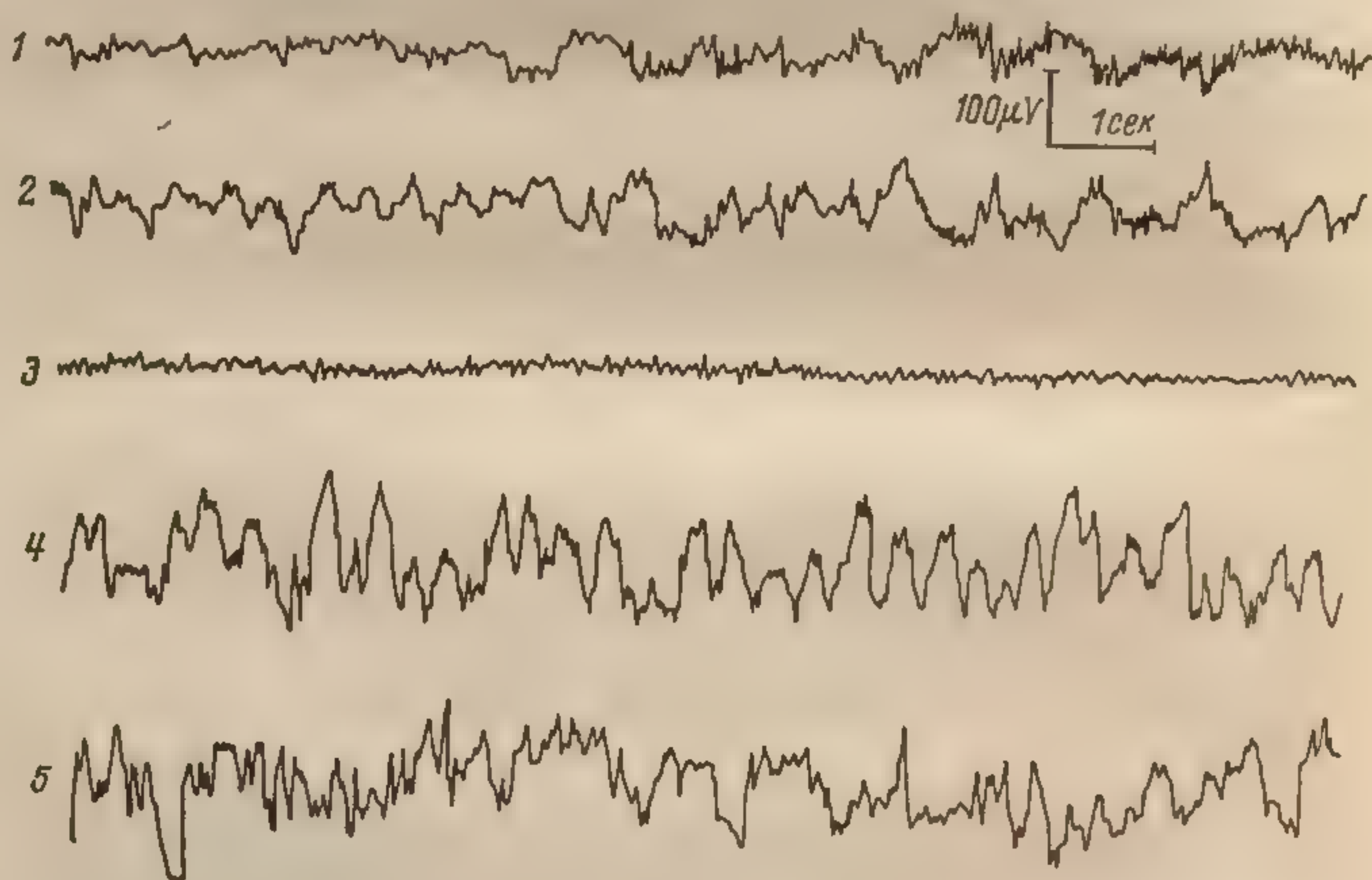


Рис. 18. Зависимость выраженности холинолитического эффекта амизила от путей введения препарата (опыт на кошке, обездвиженной кураре).

1 — ЭЭГ в норме; 2 — ЭЭГ после введения амизила (0,05 мг/кг) в сонную артерию; 3 — сохранение эффекта десинхронизации на ЭЭГ под влиянием ацетилхолина после амизила; 4 — ЭЭГ после введения амизила в позвоночную артерию в дозе 0,02 мг/кг; 5 — отсутствие эффекта ацетилхолина, введенного в удвоенной дозе (5 γ).

валина при введении холинолитиков в позвоночную артерию (рис. 18), в то время как пентафен, арпенал (0,5 мг/кг) легче предупреждали десинхронизацию потенциалов мозга при предварительном введении этих веществ в наружную сонную артерию.

Поскольку в электрофизиологических исследованиях по центральному холинолитическому действию атропина, спазмолитина, амизила, апрофена, пентафена, метамизила и других сложных эфиров обнаруживалось несоответствие изменений картины ЭЭГ и поведения животных после применения холинолитиков, то представлялось интересным выяснить, что скрывалось за внешней перестройкой спонтанной биоэлектрической активности, какой уровень функциональной деятельности мозга она отражала, какова была физиологическая основа наступающих сдвигов в синаптической передаче нервных импульсов и какова наиболее вероятная пространственная локализация действия центральных холинолитиков.

Часть этой обширной задачи предполагалось решить путем изучения влияния сложных эфиров на передачу афферентных и эфферентных импульсов.

Влияние некоторых центральнодействующих холинолитиков на проведение афферентных импульсов

Как известно, ритмичность высоких медленных волн на ЭЭГ, обусловленная синхронностью разрядов многих кортикальных нейронов, при афферентных раздражениях (зрительных, звуковых, тактильных, ноцицептивных, интероцептивных и т. д.) нарушается и сменяется низковольтным, частым асинхронным ритмом (Бремер, 1936; Байлей, Бремер — Bailey a. Bremer, 1938; Френч, фон Амеронген, Мэгун — French, von Amerongen, Magoun, 1952; Гельхорн — Gellhorn, 1952; Грастиан, Хежонс, Лиссак, Молнар, Ружиньё — Grastyan, Haszons, Lissak, Molnar, Ruzsonyi, 1952; Чанкетти, Уанг, Морuzzi — Zanchetti, Wang, Moruzzi, 1952; Ардуини, Лайри-Бэнес — Arduini, Lairy-Bounes, 1952; Ардуини, Морuzzi — Arduini, Moruzzi, 1953; Бернгаут, Гельхорн, Расмуссен — Bernhaut, Gellhorn, Rasmussen, 1953; Бонвалле, Дэлл, Хайбел — Bonvallet, Dell, Hiebel, 1954; Гельхорн, Коэлла, Баллин — Gellhorn, Koella, Ballin, 1954; Лонго, Бергер, Бове, 1954; Бремер, Турцуоло — Bremer, Torzuolo, 1954; Ганглофф, Монниер, 1956; Хернандез-Пеон, Шерпер, Жуве — Hernandez-Peon, Scherrer, Jouvet, 1956; Роже, Росси, Цирондолли — Roger, Rossi, Zirondolli, 1956; Шарплесс, Джаспер — Sharpless, Jasper, 1956; В. Н. Шелихов, 1959; М. М. Банцкина, 1959).

Несмотря на то, что в литературе по нейрофизиологии имеются многочисленные данные по изменению ЭЭГ при афферентных раздражениях, влияние на этот феномен холинолитиков центрального действия изучено недостаточно. Так, по данным Лонго, Бэргер и Бове (1954), парпанит (пентафен) блокировал электрический ответ мозга на внешние раздражения, а также подавлял десинхронизированную активность, вызванную никотином. Угнетающее влияние на ответные реакции при внешнем раздражении оказывали также атропин и скополамин, причем для получения одинаково выраженного эффекта последний применяли в дозах, в 10—15 раз меньших по сравнению с дозами атропина. Оба препарата не изменяли нейровегетативных моторных и гипертензивных реакций, возникающих при раздражении гипоталамуса (Лонго, 1955; Наполитано и Лонго — Napolitano a. Longo, 1957).

В своих электрофизиологических исследованиях центрального действия атропина и скополамина Лонго (1956) установил, что при внутривенном применении эти вещества устраняют реакцию десинхронизации потенциалов коры мозга при раздражении электрическим током низкой частоты гипоталамуса, медиального таламического и хвостатого ядер, но не изменяет реакцию десинхронизации, вызванную раздражением ретикулярной формации нижних отделов ствола, аммонового рога, а также ответную реакцию при раздражении высокочастотными импульсами медиального таламуса и хвостатого ядра. На основании полученных данных Лонго предположил, что атропин и скополамин избирательно действуют на афферентные системы гипоталамуса. Он предложил использовать этот тест для сравнения эффективности различных холинолитических веществ.

Подтверждение правомерности такого предположения находим в работе Такизана, Каваками и Гельхорна (1957), которые в опытах на кошках установили, что другой препарат — парпанит (пентафен), обладающий и М- и Н-холинолитической активностью, в дозах 1—3 мг/кг при внутривенном введении вызывал замедление основного ритма потенциалов мозга и снижение порога возбудимости хвостатого ядра при уменьшении реакции на непосредственное и рефлекторное раздражение гипоталамуса. Изменение порога возбудимости хвостатого тела более выражено по сравнению с изменением спонтанной биоэлектрической активности. Авторы полагают, что между реактивностью активирующей и вовлекающей систем существуют обратные взаимоотношения.

Многочисленные электрофизиологические исследования советских и зарубежных ученых показали, что на деятельность коры мозга оказывают большое влияние подкорковые структуры, в частности таламическая проекционная система и вос-

ходящая система ретикулярной формации ствола мозга (Старзл, Тейлор и Мэгун — Starzl, Taylor a. Magoun, 1951; Роже, Росси, Цирондоли — Roger, Rossi, Zironoli, 1956; Ганглофф, Монниер, 1956; С. П. Нарикашвили и Э. С. Мониава, 1956; Гэсс, 1957; Южлэн, Бонвалле — Hugellin, Bonvallet, 1957; Кинг Эллен, Накэ, Мэгун — King Ellen, Naquet, Magoun, 1957, и др.). По своему характеру эти влияния могут быть как усиливающими (Мак-Лен — McLean, 1954; Вулффтен, 1956; Арндт, Гаусс, Гютволь, Кемпер — Arndt, Hauss, Hütwohl, Kemper, 1956), так и тормозными (Джаспер, Накэ, Кинг, 1955; Домино — Domino, 1955; И. С. Беритов, 1957; Южлэн, Бонвалле, 1957). Вполне понятно, что конечный эффект при употреблении веществ, действующих на центральные холинергические синапсы, может быть обусловлен более выраженным (избирательным) их влиянием на синапсы определенных структур, например коры или подкорковых образований. Для такого разграничения, а также определения точки приложения применяемых агентов особую ценность приобретают данные, полученные в опытах с местным воздействием веществ, в частности холиномиметиков и холинолитиков, или в опытах с воздействием на субстраты с ограниченным числом действующих биологических структур. В литературе имеются такого рода сведения.

Четфилд, Пурпура (1954) опубликовали результаты исследований на кошках, находившихся под нембуталовым наркозом. Регистрировали электрическую активность сенсорной области коры мозга в норме и при раздражении электрическим током седалищного, срединного лучевого, зрительного нервов, а также при раздражении звуком. На кору под отводящий электрод накладывали бумажку, смоченную 2%-ным раствором различных веществ. Ацетилхолин после прозерина вызывал «ацетилхолиновые пики», при этом потенциалы, вызываемые раздражением, уменьшались или не проявлялись вовсе. Атропин уничтожал эффект ацетилхолина — «подавлял» «ацетилхолиновые пики» и восстанавливал ответную реакцию (потенциалы) на различные виды раздражения. Ответная реакция коры после нанесения на нее атропина, затем прозерина и ацетилхолина усиливалась. Полученные данные авторы использовали для обоснования гипотезы о существовании в коре двух видов холинергических синаптических механизмов, один из которых более чувствителен к атропину и является тормозящим по отношению к другому.

Такое предположение было подтверждено в работах Четфильда, Лорда (Chatfield, Lord, 1955), Шлага (Schlag, 1956) и других исследователей, которым удалось показать, что после наложения фильтровальной бумажки, смоченной раствором атропина, на кору головного мозга первичные потенциалы увеличивались и становились двухфазными, а прохождение

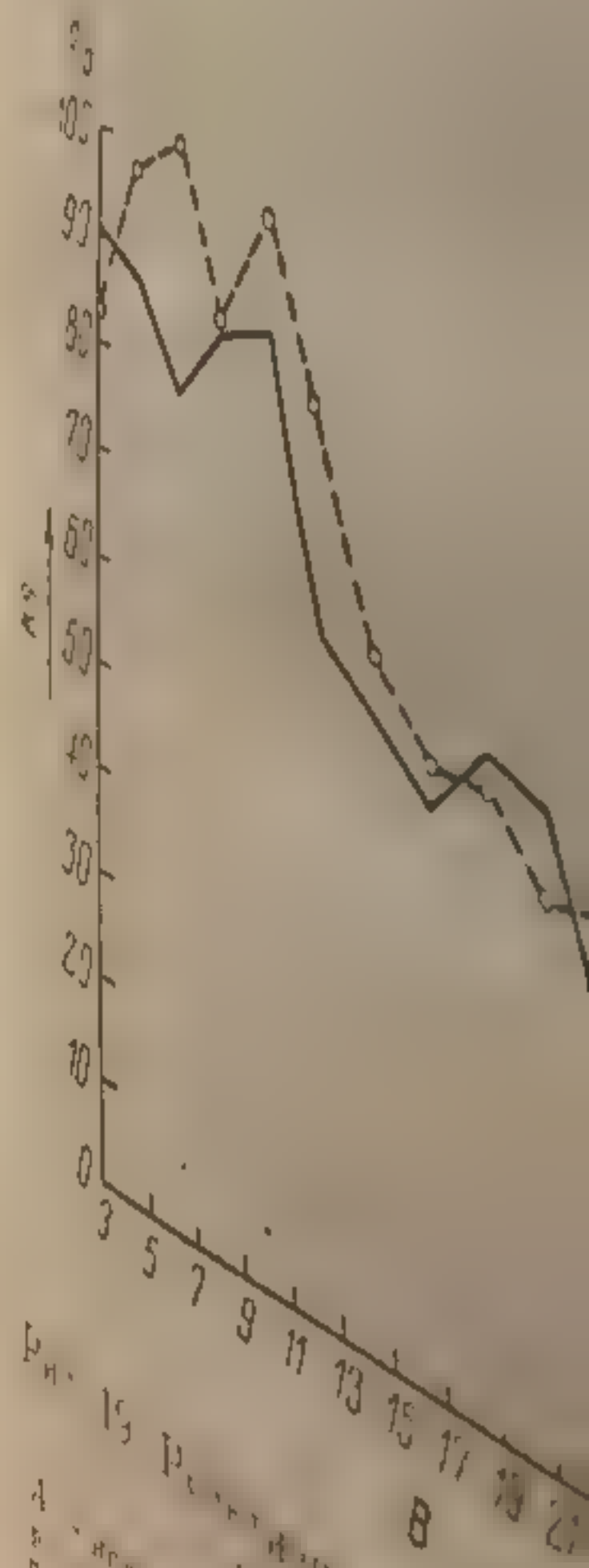
импульсов по транскортикальным путям заметно облегчалось. По мнению этих авторов, указанные феномены обусловлены блокирующим влиянием атропина на тормозящие холинореактивные системы, а также на более глубокие слои коры головного мозга.

Как показали опыты Р. Ю. Ильюченка и С. С. Либерман (1962), Р. Ю. Ильюченка и Р. У. Островской (1962), а также наши исследования (П. П. Денисенко, 1960б, 1961д, ж. з; 1962 а, к, м) блокирующее влияние при афферентных раздражениях могут оказывать не только атропин, но и другие холинолитики, значительно превосходящие по силе центрального действия атропин и пентафен. Производные ароматических оксикислот (типичные М-холинолитики) проявляли в несколько раз более выраженный блокирующий эффект, чем вещества Н-холинолитического действия. Отчетливое различие в силе блокирующего влияния на «реакцию десинхронизации» между этими двумя подгруппами веществ было обнаружено в опытах с раздражением дистантных анализаторов, при тактильном, ноцицептивном и других видах раздражения.

В совместной работе с Ю. М. Пратусевичем (П. П. Денисенко и Ю. М. Пратусевич, 1963) нами был проведен электроэнцефалографический анализ действия метамизила и метилдифацила. У детей 9—14 лет определяли спектр реактивных потенциалов головного мозга до и через 30 мин после назначения указанных холинолитиков. Вещества вводили внутримышечно в дозах: 10 г/кг метамизила и 50 г/кг метилдифацила. Эффект оценивали по характеру изменений ЭЭГ (5 отведений), по изменению коэффициента усвоений световых раздражений различных частот, по изменению мощности вызванных потенциалов и, наконец, по субъективным ощущениям испытуемых (напряженность, страх и т. п.).

Наблюдаемые изменения были однотипны, поэтому ограничимся рассмотрением двух примеров применения этих веществ. На рис. 19 представлены фотокопии ЭЭГ и графики реактивных потенциалов мозга ребенка К., 9 лет (наблюдение от 29/XI 1960 г.), до и после применения метамизила. В ответ на ритмическое раздражение светом частотой в 7 гц наступила отчетливая перестройка ритма ЭЭГ. После введения вещества (рис. 19, Б) усвоение ритма явно улучшилось, амплитуда синхронизированных колебаний возросла. По показателю автоматического анализатора частот коэффициент синхронизации для частоты раздражения в 7 гц возрос с 77 до 100%. Такое увеличение коэффициента синхронизации характерно для частот в пределах 17 гц, в то время как коэффициент воспроизведения более высоких частот после метамизила снизился (рис. 19, В).

Данные автоматического интегрирования энергии реактивных потенциалов показали, что последняя для частот 7—25 гц



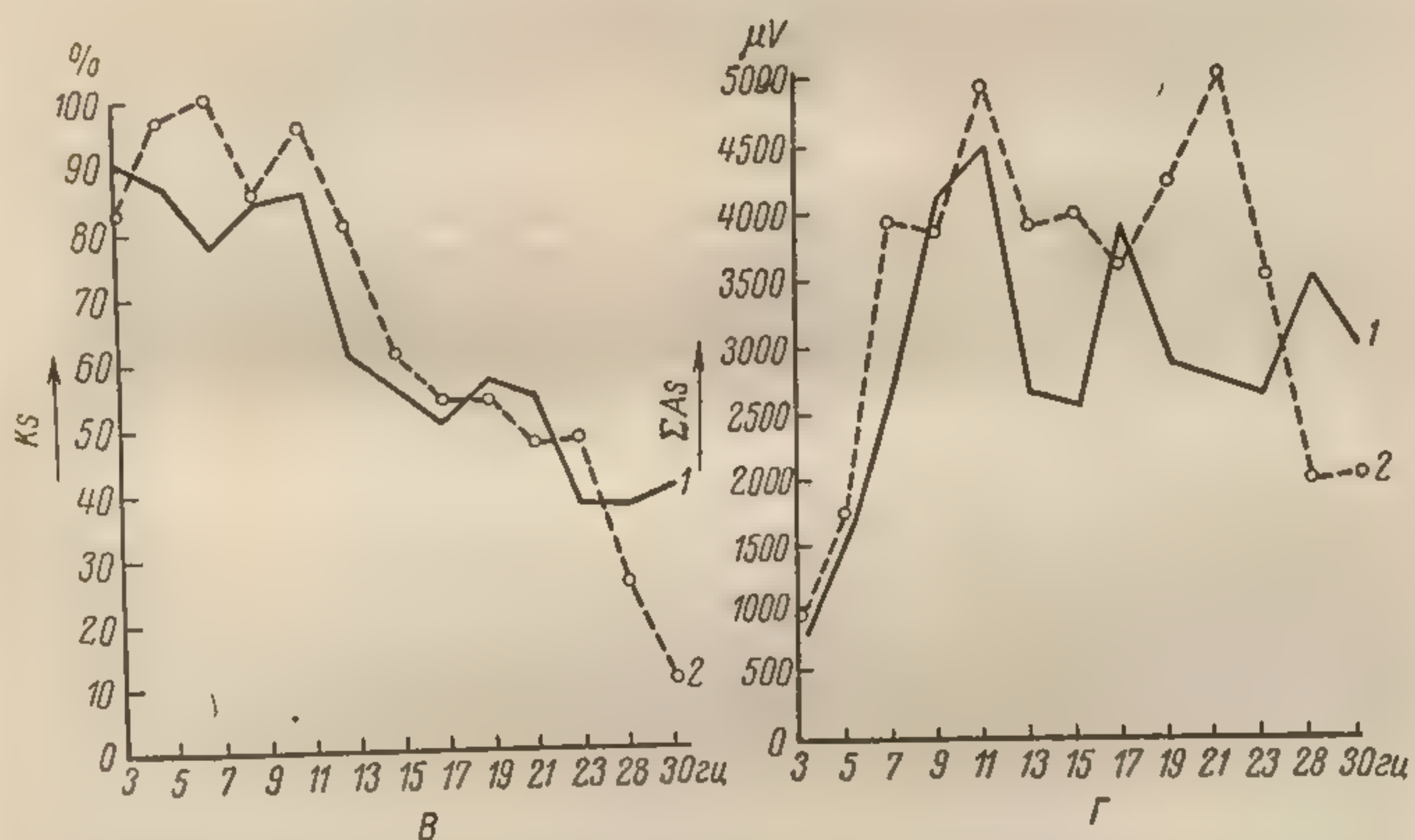
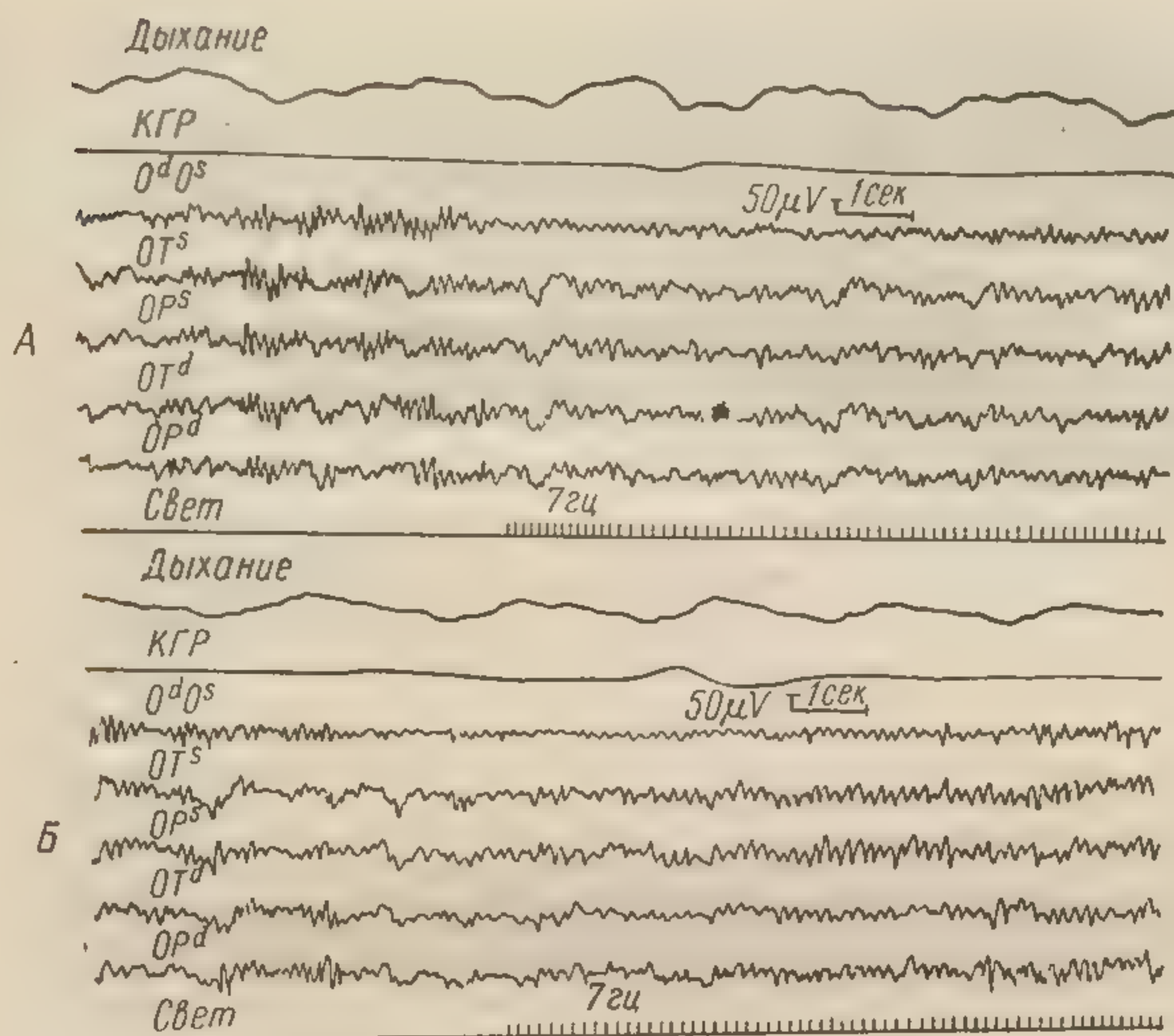


Рис. 19. Реактивные потенциалы головного мозга ребенка в норме и после введения центрального холинолитика метамизила.

А — исходная ЭЭГ; Б — через 30 мин после внутримышечного введения метамизила в дозе 10 г/кг; В — коэффициент синхронизации (Ks) усваиваемых частот; Г — общая энергия синхронизированных (реактивных) потенциалов для каждой частоты стимуляции (ΣAs); 1 — до, 2 — после применения вещества.

заметно увеличилась. В частности, для 7 гц энергия возросла с 2250 микровольт (мкв) до 3900 мкв (рис. 19, Г).

Таким образом, блокирующее влияние метамизила характеризовалось усилением процессов синхронизации в значительной части спектра задаваемых (и усваиваемых) частот. Это получило отражение в увеличении количественного параметра (коэффициент синхронизации) и в увеличении качественного параметра (энергия реактивных потенциалов, складывающаяся из энергии флюктуирующих элементов: чем больше число колебаний в данном ритме, тем больше суммарная энергия, регистрируемая в данной точке). В остальных наблюдениях были получены аналогичные результаты.

На рис. 20 приведены данные, полученные в наблюдениях с метилдифацилом (ребенок О., 13 лет): А и Б показывают хорошо выраженную перестройку альфа-ритма на частоту раздражения светом в 13 гц. Видно, что после введения метилдифацила (50 г/кг) воспроизведение задаваемого ритма низких частот улучшилось, но амплитуда некоторых реактивных потенциалов в средней части спектра даже уменьшилась. Вычисление параметров коэффициента синхронизации (В) и энергии реактивных потенциалов (Г) показало, что при раздражении с частотой в 13 гц коэффициент синхронизации почти не изменился (с 92 до 97%). Увеличение этого коэффициента отмечалось только при малых частотах раздражений. Энергия реактивных потенциалов в самой эффективной части (13 гц) снизилась с 3650 до 3075 мкв. Подобные изменения были получены и в других наблюдениях.

Сопоставление данных, полученных после применения метамизила и метилдифацила, показало, что процент воспроизведения ритмов увеличивался почти одинаково, однако энергия реактивных потенциалов в средней части спектра после применения метамизила возрастала совершенно отчетливо, в то время как после применения метилдифацила она имела даже некоторую тенденцию к снижению.

М. Н. Маслова (1959) в опытах с антихолинэстеразными средствами, а также холинолитиками диазилом (амизилом), атропином, лахезином (четвертичный аналог диазила) установила возможность полного подавления диазилом реакции десинхронизации ЭЭГ, возникшей при ноцицептивных раздражениях. При введении диазила в позвоночную артерию эффективные дозы были в несколько раз меньше, по сравнению с дозами вещества, вводимого в сонную артерию. Последнее обусловлено тем, что при введении вещества в сонную артерию подавляющая часть его задерживается в тканях больших полушарий (биохимическое определение), в то время как при введении веществ в позвоночную артерию они почти полностью «оседают» в тканях подкорковых образований.

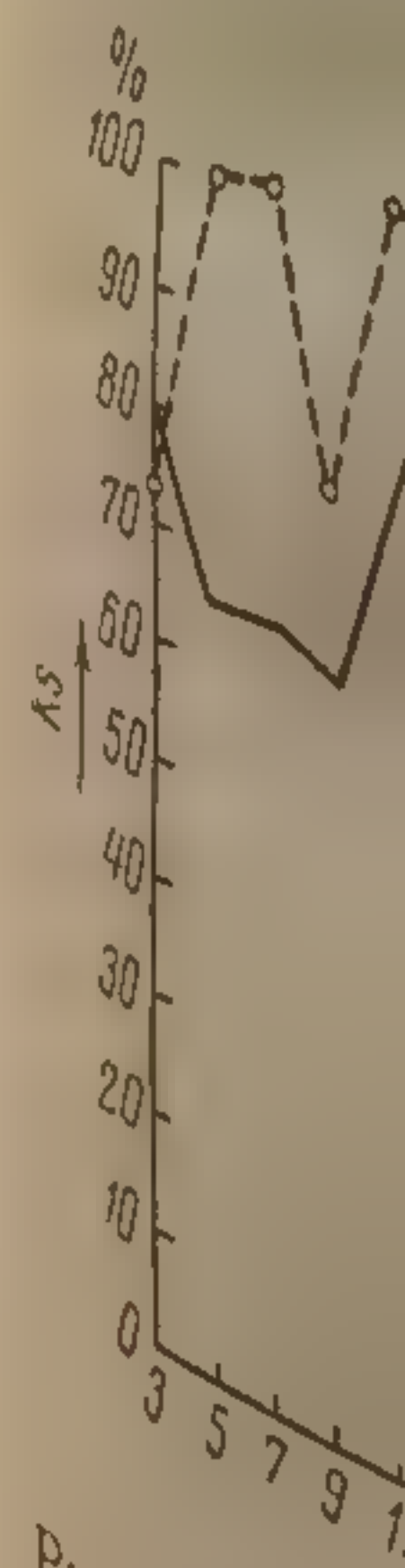
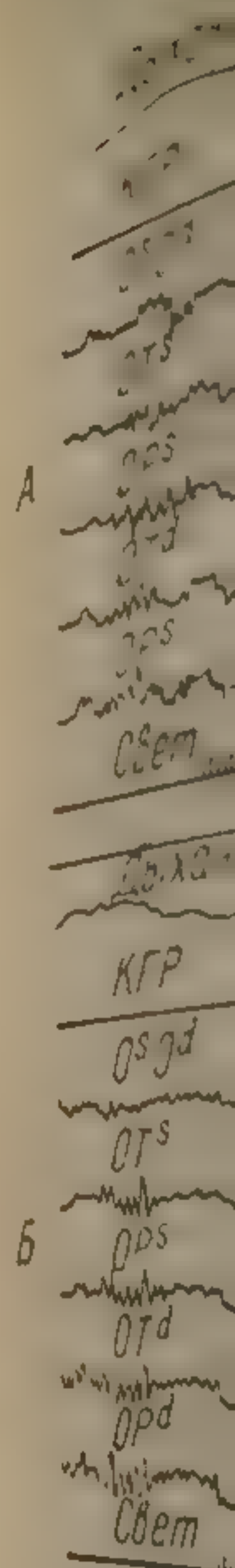


Рис. 20. Измен

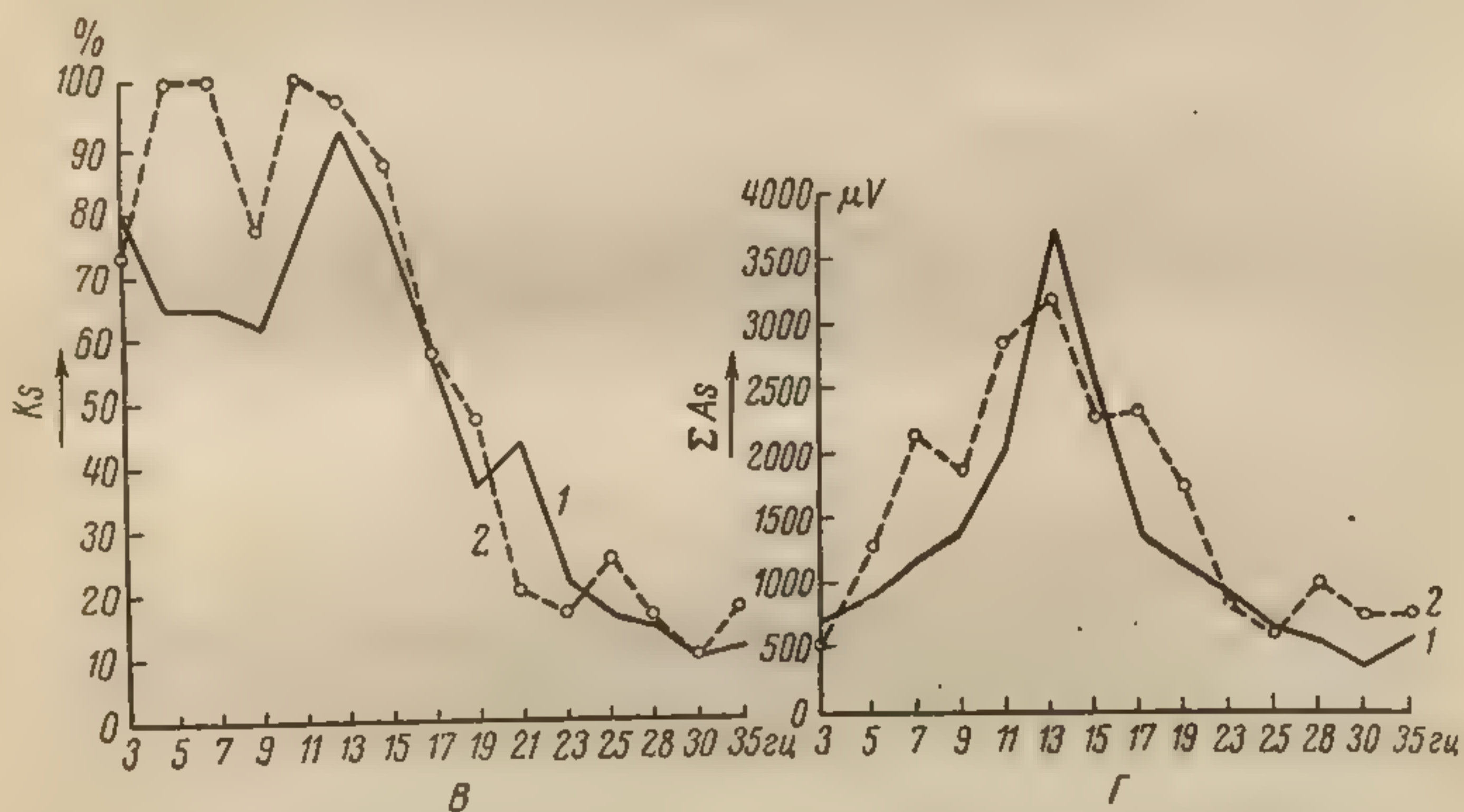
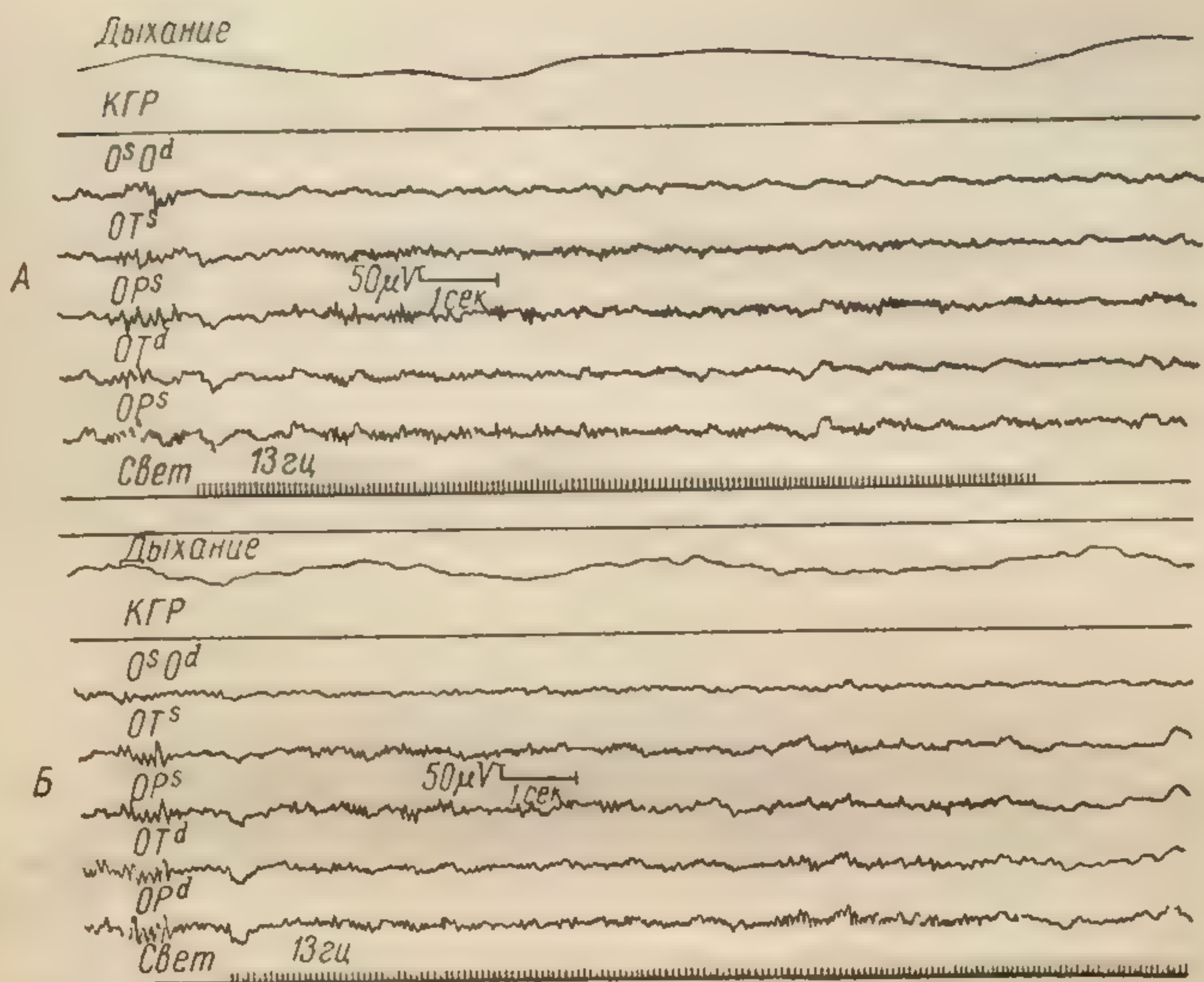


Рис. 20. - Изменения реактивных потенциалов головного мозга ребенка после применения метилдифацила.

Обозначения те же, что и на рис. 19.

В опытах на кошках, находившихся под легким уретановым наркозом, а также на кроликах нами было изучено влияние 6 сложных эфиров (центральных холинолитиков) на реакцию десинхронизации биопотенциалов соматосенсорной области коры, возникающую при тактильном раздражении животных, а также при раздражении центрального конца седалищного нерва.

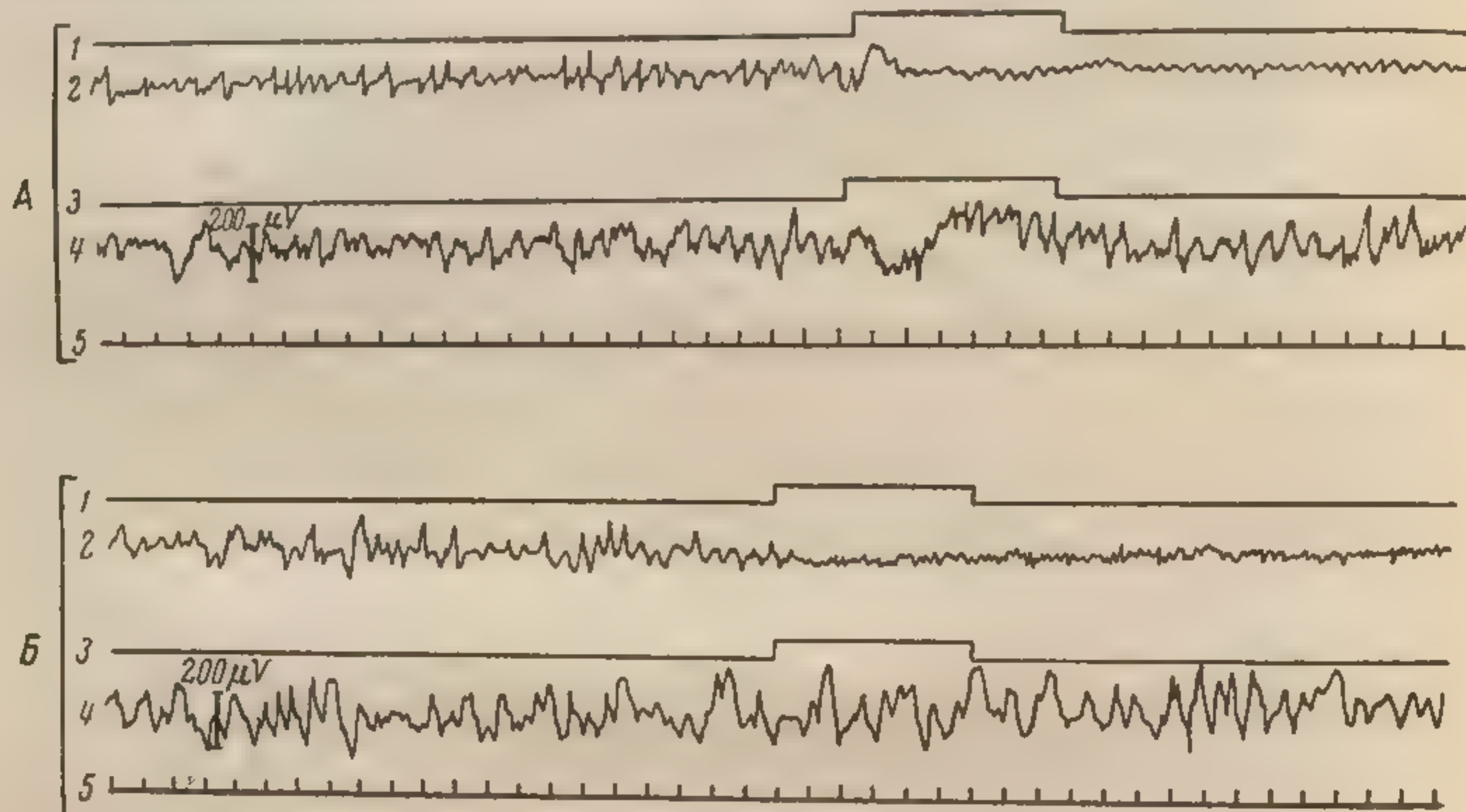


Рис. 21. Влияние апрофена и препарата ИЭМ-112 на проведение афферентных импульсов (опыты на кошке).

1 и 3 — отметка раздражения центрального конца блуждающего нерва; 2 — ЭЭГ в норме; 4 — реакция на раздражение нерва через 10 мин после введения веществ: А — апрофена; Б — ИЭМ-112 в дозах 3 мг/кг; 5 — отметка времени 0,5 сек.

В этих опытах отчетливо обнаружилось два важных факта: 1) возможность полной блокады афферентной импульсации с помощью холинолитических средств; 2) значительные отличия в выраженности угнетающего влияния М- и Н-холинолитиков на проведение нервных импульсов к высшим отделам ц. н. с. (рис. 21).

Результаты наших исследований хорошо согласуются с данными других авторов.

Реакция активации, возникающая при раздражении седалищного нерва (Кинг, Накэ, Мэгун, 1957), легче подавлялась и предупреждалась скополамином, амизилом и другими производными бензиловой кислоты преимущественно М-холинолитического действия (Бове, Сильвестрини, 1958; С. С. Либерман и Р. Ю. Ильюченко, 1961), чем пентафеном, спазмолитином и т. п. соединениями с выраженными Н-холинолитическими свойствами.

Для того чтобы в какой-то мере определить локализацию наибольшей степени блокады холинергических импульсов

в мозгу, были поставлены опыты с введением препаратов в сонную и позвоночную артерии, что обеспечивало наибольшее накопление (задержку) вводимых веществ в коре или в стволовой части мозга (М. Н. Маслова, 1959). При такой постановке опытов были выявлены отчетливые различия в величине эффективных доз и продолжительности угнетающего эффекта (табл. 11), которые позволили предположить о неодинаковой силе блокирующего влияния веществ на синапсы коры и подкорковых образований мозга (рис. 22).

Опыты с различными способами введения холинолитиков показали, что сила угнетающего действия последних при введении в сонную и позвоночную артерии изменялась не в одинаковой степени. Так, например, вещества М-холинолитического действия при введении в позвоночную артерию оказывали больший эффект по сравнению с типичными Н-холинолитиками, а величины доз по сравнению с внутривенным введением уменьшались для М-холинолитиков в 100—200 раз, в то время как для Н-холинолитиков дозы уменьшались всего в 25—50 раз.

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные данные о выраженных изменениях биоэлектрической активности мозга при раздражении внутренних органов, в частности желудка (Байлей и Брэмер — Bailey a. Bremer, 1938; Ф. М. Лисица, 1941; Э. С. Толмасская, 1948; И. Т. Курцин, 1948; В. М. Хаютин, 1951; Л. И. Шванг, 1952; В. Е. Делов, 1954; Ф. Н. Серков, 1955; Т. Е. Орлова, 1956; Н. В. Братусь, 1956, 1957, 1958; Н. Н. Лазуко, 1957; Альба-Фессар — Alba-Fessard, 1957; Лю Ши-юй, 1957, 1960; В. С. Райцес, 1958; О. Н. Замятина, 1958; Н. А. Адамович, 1958; Н. Н. Тимофеев, 1958; П. Т. Андрееenko и Н. В. Братусь, 1959; В. Е. Делов, Н. А. Адамович и О. Н. Замятина, 1959; Э. Ш. Айрапетьянц, 1960; В. Е. Делов, Н. А. Адамович и А. Н. Боргест, 1961; В. Н. Черниговский, 1961; А. Н. Советов, 1961, и др.).

Принимая во внимание важную роль блуждающего нерва в афферентной импульсации с внутренних органов, нами были выполнены опыты на кроликах и кошках с определением влияния наиболее активных холинолитиков на эффект раздражения блуждающего нерва и раздувания желудка.

Оказалось, что спазмолитин, апрофен, амизил, а также новые соединения подобного строения способны блокировать реакцию десинхронизации, возникающую при раздражении блуждающего нерва.

Для того, чтобы приблизить условия эксперимента к естественным, на трех собаках с фистулой желудка по Басову регистрировали изменения биопотенциалов лобной доли коры и таламуса при раздувании желудка (20—50 мм рт. ст.). Характер изменений электрограмм в норме соответствовал тому, что описано другими исследователями. В норме при раздувании

Таблица II

Зависимость выраженности блокирующего эффекта холинолитиков от способа их введения

Препарат	При внутри- венном введении			При введении в а. carotis			При введении в а. vertebralis		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Спазмолитин	8	10	35	6	0,5	30	5	0,25	20
Пентафен	7	6	30	6	0,3	30	5	0,25	25
Метамизил	8	2	40	6	0,2	20	6	0,01	40
Амизил	6	3	40	5	0,5	25	5	0,02	40
Апрофен	7	5	30	5	0,3	25	5	0,2	30
Метилдифацил	6	6	35	6	0,5	30	6	0,25	30

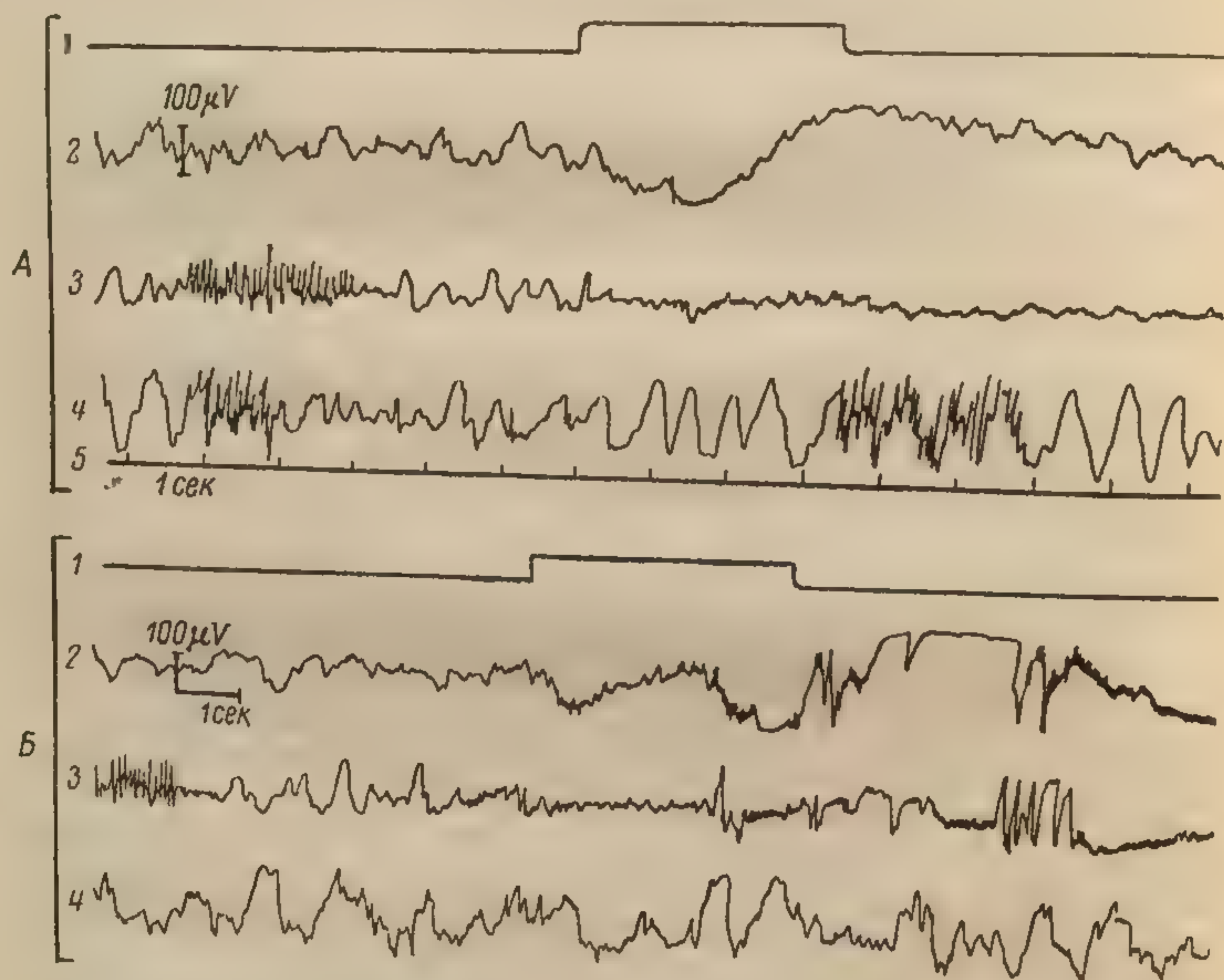


Рис. 22. Зависимость выраженности угнетающего влияния холинолитиков на реакцию активации от особенностей действия веществ и путей их введения.

1 — отметка тактильного раздражения кошки; 2 — ЭГ соматосенсорной зоны коры в норме и при раздражении; 3 и 4 — ЭГ до и после раздражения на фоне действия центральных холинолитиков; А — опыт с применением амизила, введенного в позвоночную артерию (3) и в сонную артерию (4); Б — опыт с пентафеном, введенным в сонную артерию (3) и в позвоночную артерию (4); 5 — отметка времени.

желудка отмечалась отчетливая десинхронизация основного ритма коры мозга и угнетение исходных ритмов или увеличение амплитуды колебаний потенциалов таламических структур. Раздражение барорецепторов желудка (быстрое раздувание баллона) после внутривенного или внутримышечного введения метамизила, амизила, пентафена и других центральных холинолитиков (0,02—1 мг/кг), как правило, не сопровождалось изменениями в биоэлектрической активности мозга (рис. 23, 24).

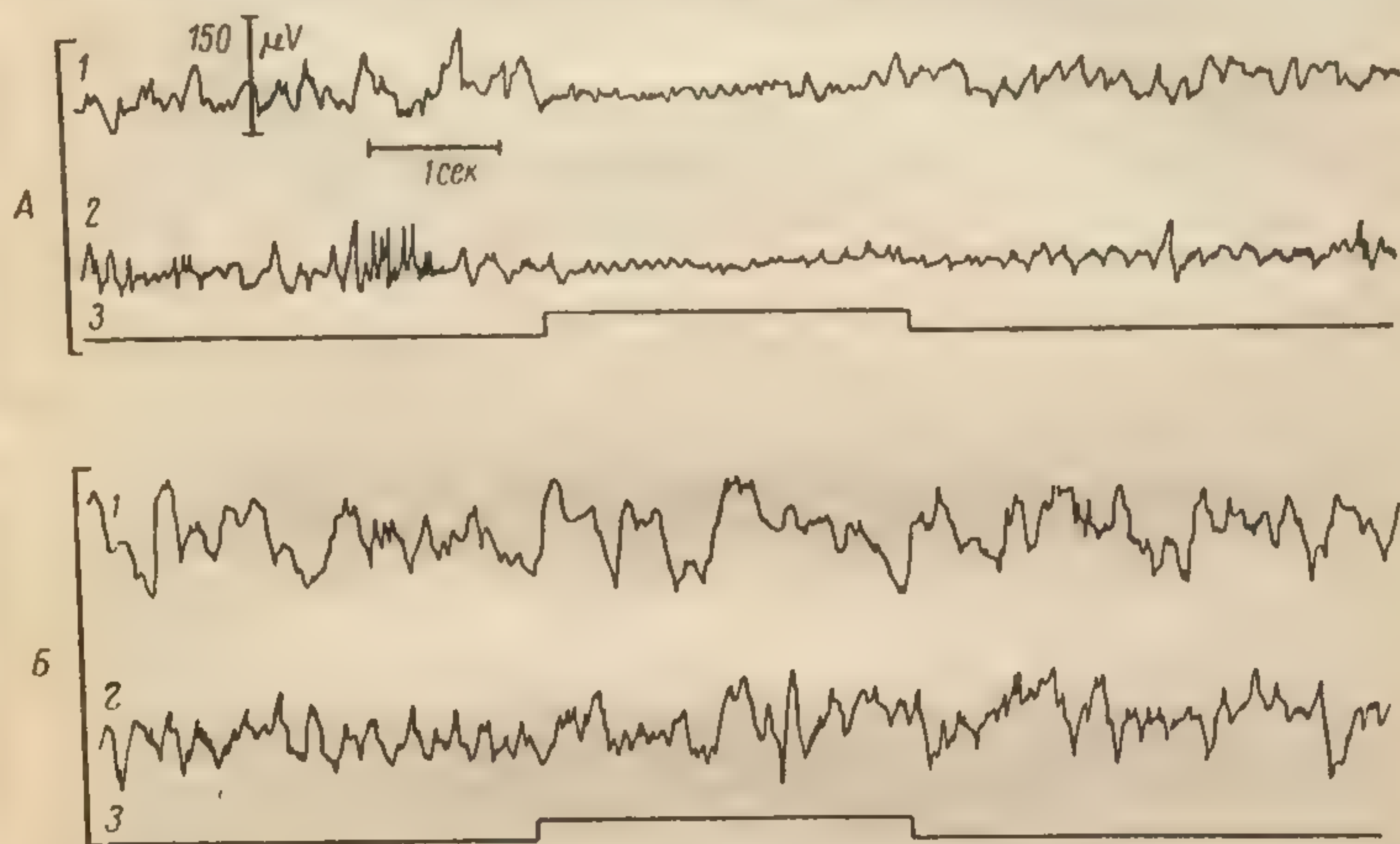


Рис. 23. Блокада холинолитиком ИЭМ-58 проведения афферентных импульсов, возникающих при раздувании желудка (опыт на собаке).

1 — ЭГ коры; 2 — ЭГ таламуса; 3 — отметка раздувания желудка (поднятие линии вверх); А — реакция в норме; Б — реакция через 30 мин после подкожного введения препарата ИЭМ-58 в дозе 10 мг/кг.

Отсутствие реакции на ЭЭГ при раздувании желудка после применения холинолитиков рассматривается нами как следствие блокады центральных синаптических систем.

Для того чтобы убедиться в том, что полученный нами эффект обусловлен именно центральным действием применяемых сложных эфиров, мы поставили несколько опытов на кошках с регистрацией биоэлектрической активности мозга до и после раздувания желудка в норме и на фоне действия соединений с третичным и четвертичным атомом азота в молекуле. Оказалось, что раздувание желудка с силой до 30 мм рт. ст. у кошек, находящихся под уретановым или нембуталовым наркозом, вызывало отчетливое изменение характера биоэлектрической активности — медленные редкие колебания сменялись на быстрые,

величина потенциалов становилась более правильной (рис. 24, а).

После внутривенного введения четвертичных аналогов метамизила, метилдифацила или же гексония мы постоянно наблюдали сохранение реакции на ЭЭГ при раздувании желудка (рис. 24, б). Применение же в этих условиях соединений с третичным азотом (амизил, метамизил, спазмолитин, метилдифацил и др.), как правило, полностью блокировало реакцию активации ЭЭГ при раздувании желудка (рис. 24, в).

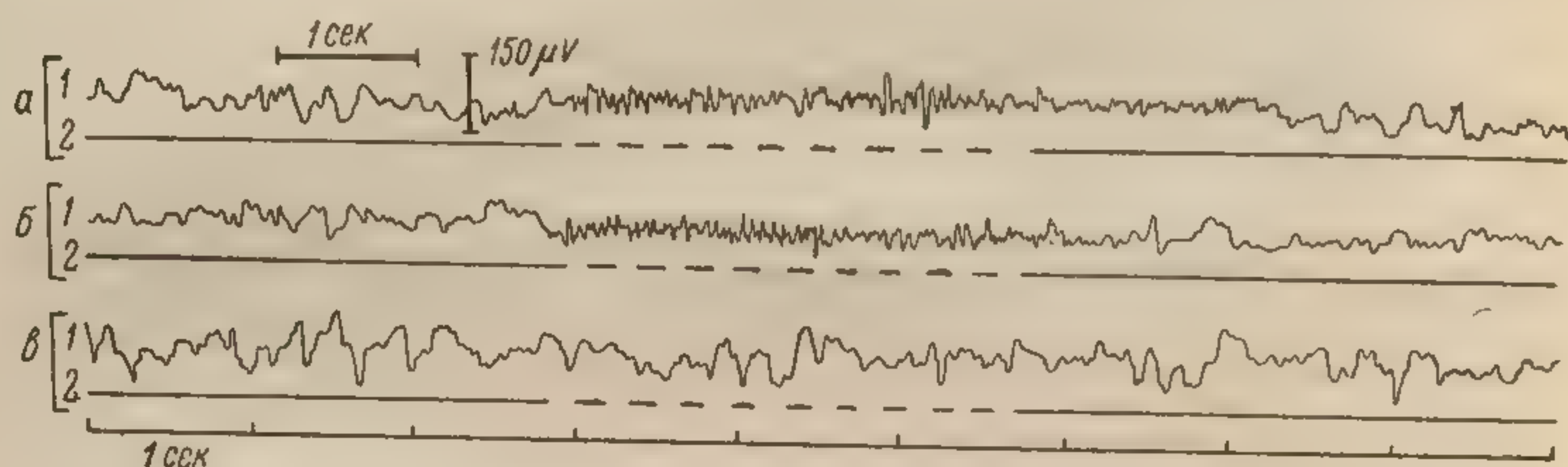


Рис. 24. Различия в блокирующем влиянии третичных и четвертичных соединений на проведение афферентных импульсов (опыт на кошке).

1 — ЭЭГ; 2 — отметка раздувания желудка: каждая черточка — повышение давления на 5 мм рт. ст. а — реакция в норме; б — после внутривенного введения четвертичного соединения ИЭМ-353, являющегося аналогом метамизила; в — после дополнительного введения третичного соединения в такой же дозе 0,5 мг/кг.

Таким образом, опыты на кошках, кроликах и собаках позволили убедиться в том, что сложные эфиры типа спазмолитина и амизила могут блокировать проведение афферентных импульсов, поступающих в центральную нервную систему не только по соматическим, но и по вегетативным нервам.

Учитывая адаптационно-трофическую роль симпатической нервной системы, а также возможность получения реакции десинхронизации ЭЭГ при раздражении симпатического нерва на шее (Бонвалле, Дэлл, Хайбел, 1954; Л. М. Алексанян и Р. С. Арутюнян, 1959; Ван Тай-ань и М. Г. Белехова, 1961) представляло интерес выяснить влияние холинолитических средств на эффект раздражения симпатического нерва.

В норме у ненаркотизированного или слегка наркотизированного кролика (кошки) раздражение нерва постоянно вызывало типичную реакцию пробуждения (рис. 25). После применения амизила, спазмолитина, пентафена (1—5 мг/кг) и других сложных эфиров раздражение нерва стимулами прежних параметров уже не вызывало реакции десинхронизации (см. рис. 25, II). Отсутствие реакции после применения холинолитиков нельзя объяснить угасанием реакции, адаптацией и т. п., так как после исчезновения действия веществ реакция восстанавливалась (см. рис. 25, III).

Эти опыты показали, что использованные нами холинолитики могут предупреждать реакцию активации, возникающую обычно при раздражении симпатического нерва на шее (П. П. Денисенко, 1961д, 1962к). «Парадоксальность» обнаруженного факта кажущаяся, так как реакция активации во многом зависит от участия ретикулярной формации, в которой имеются и холинергические системы (Ринальди и Химвич, 1955; Химвич и Ринальди, 1957а).

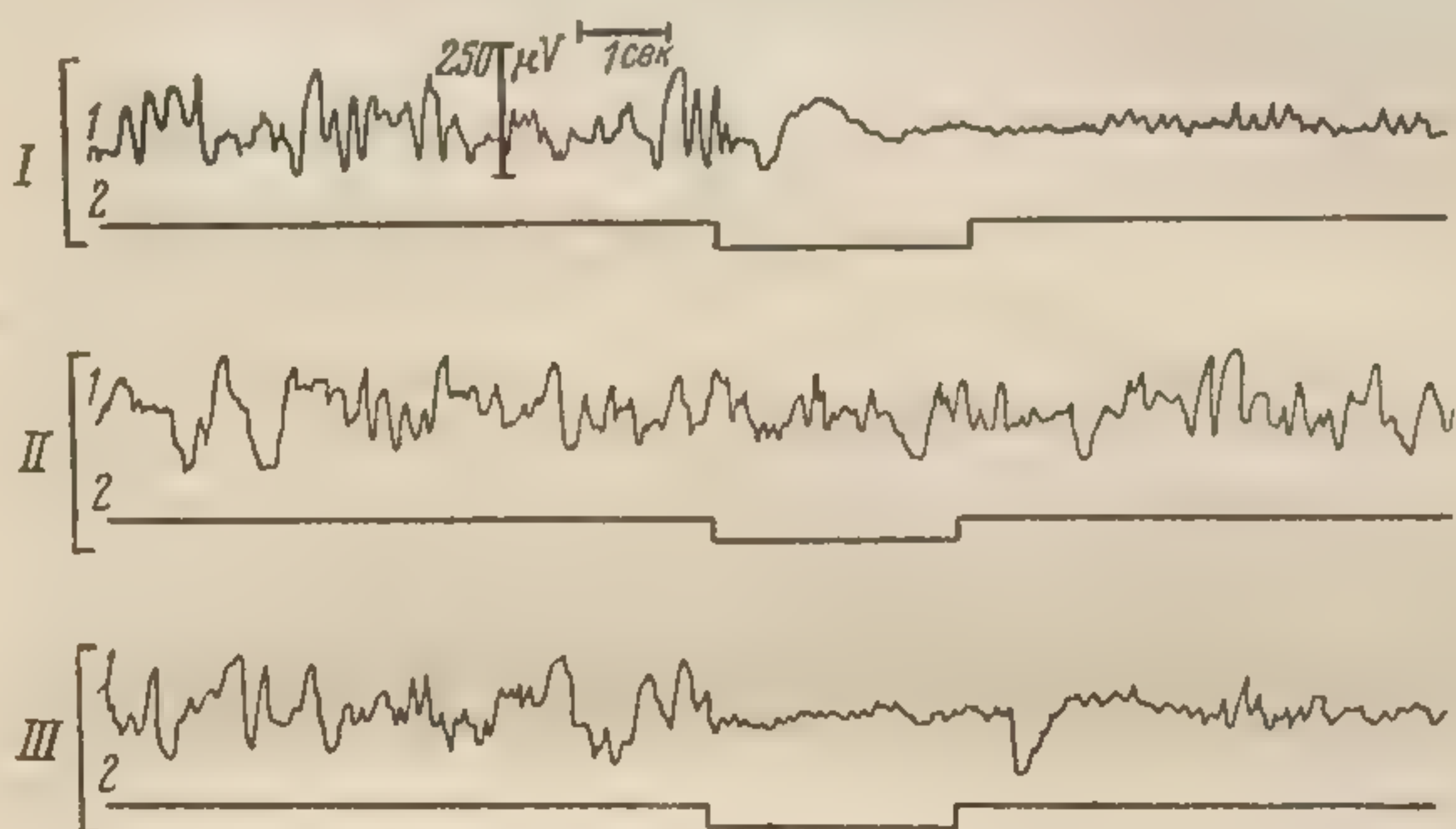


Рис. 25. Блокирование центральным холинолитиком метамизилом реакции десинхронизации, возникающей при раздражении симпатического нерва на шее (опыт на кролике).

1 — ЭЭГ; 2 — отметка раздражения симпатического нерва (2 в, 20 гц, 0,1 мсек). I — реакция в норме; II и III — через 5 мин и через 4 ч после внутривенного введения метамизила в дозе 1 мг/кг.

Следует подчеркнуть, что если влияние применяемых нами веществ на проведение потока афферентных импульсов («десинхронизацию») было однозначным и отличалось только степенью выраженности, то влияние холинолитиков на проведение одиночных или редких афферентных стимулов («первичный ответ») различалось своей направленностью. Это отличие было обнаружено еще в наших совместных с Ю. М. Пратусевичем наблюдениях на детях с регистрацией реактивных потенциалов при световых раздражениях различной частоты. Оказалось, что при одинаковой степени синхронизации величина реактивных потенциалов на световые мелькания после М-холинолитиков (амизил, метамизил) резко возрастала в центральной части спектра, в то время как после назначения веществ с Н-холинолитическими свойствами (метилдифацил, например) мощность реактивных потенциалов в этой части спектра даже уменьшалась. Аналогичные данные о влиянии различных холинолитиков на первый ответ в коре мозга были получены В. Б. Прозоровским (1962).

Обнаруженные отличия в характере влияния М- и Н-холинолитиков на реакцию пробуждения и первичный ответ при раздражении седалищного нерва и других афферентных стимулах позволяли сделать допущение о различных точках приложения действия этих веществ.

В свете этих данных становится понятным тот факт, что при определенной величине дозы амизила, метамизила и т. п. веществ, введенных в сонную артерию, нельзя было получить блокаду «реакции десинхронизации» на внешнее раздражение (например, ноцицептивное), в то время как введение тех же М-холинолитиков в позвоночную артерию в таких или даже меньших дозах постоянно вызывало полную блокаду реакции активации. Можно было предполагать, что холинергические системы подкорковых образований и, в частности, ретикулярной формации, принимающие участие в формировании реакции настояживания или пробуждения, более чувствительны к веществам М-холинолитического действия. Для того чтобы проверить это предположение, нами были выполнены опыты с определением влияния различных холинолитиков на реакцию активации при непосредственном раздражении электрическим током ретикулярной формации среднего мозга (П. П. Денисенко, 1960б, 1961д, ж, 1962а).

Многочисленными работами советских и зарубежных нейрофизиологов была показана роль восходящей активирующей системы ретикулярной формации ствола мозга в осуществлении реакции активации коры мозга (Моруцци и Мэгун, 1949; Мэгун, 1950, 1951; 1958; Роже, Росси и Жирондоли, 1956; Ганглофф, Монниер, 1956; Моруцци, 1957; Батини, Морруцци, Палестини, Росси, Чанкетти, 1957; Гесс, 1957; С. П. Нарикашвили и Э. С. Мониава, 1957; Брэдли и Кей, 1958; Кордэ и Манси — Cordeau, Mancía, 1958; Де Каро, Мулас — De Caro, Mulas, 1958; С. П. Нарикашвили, 1958; П. К. Анохин, 1957, 1959а, б; В. Е. Майорчик, Л. А. Корейша и Г. А. Габибов, 1959; Фавале, Лэб, Росси, Сакко — Favale, Loeb, Rossi, Sacco, 1959, и др.).

По данным многочисленных исследователей в ретикулярной формации мозга имеются холинергические синапсы (Фундербург и Кейз — Funderburk a. Case, 1947, 1951; Ринальди и Химвич, 1955а, б; Химвич и Ринальди, 1955, 1957а; Моруцци, 1957, и др.). Некоторые вещества холинолитического типа действия способны оказывать блокирующее влияние на холинергические нейроны ретикулярной формации. Так, например, атропин предупреждает реакцию пробуждения, вызываемую внутриартериальным введением ацетилхолина, ДФФ, а также непосредственным раздражением ретикулярной формации (Фундербург и Кейз, 1951; Химвич и Ринальди, 1955а, 1955—1956, и др.).

Опыты с перерезкой мозга на различных его уровнях (Бредли, Илкс, 1957; Мантегаццини — Mantegazzini, 1957) показали, что холинергические структуры, возбуждение которых обуславливает реакцию активации («пробуждения»), заключены между нижней границей продолговатого мозга и верхним краем моста.

Ринальди и Химвич (1955), Химвич и Ринальди (1957) исследовали на кураризированных кошках влияние различных антипаркинсонических средств на реакцию активации сетевидного образования среднего мозга при звуковом, тактильном, болевом раздражении, раздражении сетевидного образования электрическим током и при внутриартериальном введении 0,5—15 мг ацетилхолина. Исследуемые вещества вводили внутривенно. В этих работах было показано, что при всех видах раздражения наиболее полное угнетение реакции активации оказывал бенактизин (амизил) и атропин; несколько меньшее действие оказывали бенадрил (1—6 мг/кг), парпанит и артан (1—5 мг/кг). Последние три препарата при повышении доз до 10—20 мг/кг оказывали противоположное действие, чего никогда не наблюдали при применении бенактизина и атропина. Наименее эффективными оказались тразентин (спазмолитин), дипаркол и др.

Оценивая данные Ринальди и Химвича, а также других исследователей о различной силе блокирующего влияния бенактизина, атропина, парпанита, тразентина на ретикулярную формуляцию среднего мозга, можно было предполагать, что это различие обусловлено специфичностью холинолитического действия указанных препаратов: М-холинолитическим — бенактизина и атропина и преимущественно Н-холинолитическим действием — парпанита и тразентина, с одной стороны; а с другой стороны — неравномерностью распределения М- и Н-холинергических нейронов в восходящей активирующей системе ретикулярной формации среднего мозга.

В опытах на кроликах и кошках с различным уровнем сечения мозга мы раздражали ретикулярную формуляцию среднего мозга (прямоугольные импульсы 250 гц, 0,1 мсек, 3—10 в, в течение 3—6 сек) и регистрировали ответную реакцию в соматосенсорной области коры и сетевидном образовании до и после применения 6 веществ: амизила, метамизила, спазмолитина, метилдифадила, пентафена и апрофена.

Оказалось, что после введения указанных веществ в определенных дозах реакция активации на ЭЭГ при раздражении ретикулярной формации среднего мозга была значительно ослаблена или не возникала вовсе. При этом выявилось отчетливое различие в силе действия веществ. Если метамизил и амизил полностью блокировали реакцию активации при введении их в дозах 1—2 мг/кг, то пентафен, спазмолитин в дозе 3 мг/кг

Полученные нами результаты хорошо согласуются с более ранними данными (Химвич и Ринальди, 1955, 1956; Ринальди и Химвич, 1955a, b; Лонго, 1956; Токизани, Каваками, Гельхорн, 1957; Бремер, Стоупел — Bramer, Stoupel, 1959; Химвич, Ван Мегер, Оуенс, 1959) о различной силе блокирующего эффекта бен-актизина (амизила), скополамина и парпанита (пентафена), тразентина (спазмолитина), а также с данными более поздних работ различных лабораторий (Остфельд, Махне, К. Унна, 1960; Лэб, Магни, Росси, 1960, и др., Р. Ю. Ильюченко и Р. У. Островская, 1961; М. Д. Машковский и Р. Ю. Ильюченко, 1961; С. С. Либерман и Р. Ю. Ильюченко, 1961; Р. Ю. Ильюченко, 1962).

Характерно, что в опытах с применением М-холинолитиков постоянно отмечалось одновременное исчезновение реакции активации на ЭГ коры и ретикулярной формации (см. рис. 26), в то время как после применения пентафена, спазмолитина в дозах 1—3 мг/кг иногда можно было наблюдать отсутствие реакции активации на электрокортикограмме при полном сохранении ее на электрограмме сетевидного образования (см. рис. 26, Б). При применении этих холинолитиков в больших дозах реакция активации отсутствовала всюду.

Для того чтобы определить, не зависит ли наблюдаемый нами эффект блокады реакции пробуждения от влияния веществ на синапсы коры мозга, нами было поставлено 15 опытов с регистрацией реакции коры на прямое раздражение электрическим током после применения холинолитиков. Эти опыты также показали, что после применения холинолитиков в достаточных дозах реакция десинхронизации на ЭГ сетевидного образования и коры мозга не сохранялась вследствие прямого блокирующего влияния таких веществ на синапсы ретикулярной формации, поскольку ответ на прямое раздражение коры электрическим током после амизила, метамизила в дозах 1—3 мг/кг сохранялся (рис. 27).

В опытах с применением пентафена и спазмолитина в малых дозах (1—3 мг/кг) можно было получить реактивный ответ на раздражение ретикулярной формации, но почти всегда полностью исчезала ответная реакция коры на прямое раздражение ее электрическим током (в 6 опытах из 10 при введении веществ в дозах 3 мг/кг).

Применение не только электрического, но и химических (фармакологических) раздражителей — ареколина, никотина и их антагонистов позволило предположить о преобладании в ретикулярной формации среднего мозга М-холинореактивных систем. К аналогичному выводу пришли и Р. Ю. Ильюченко и Р. У. Островская (1961).

Результаты наших опытов, а также литературные данные позволяют сделать заключение, что сложные эфиры типа

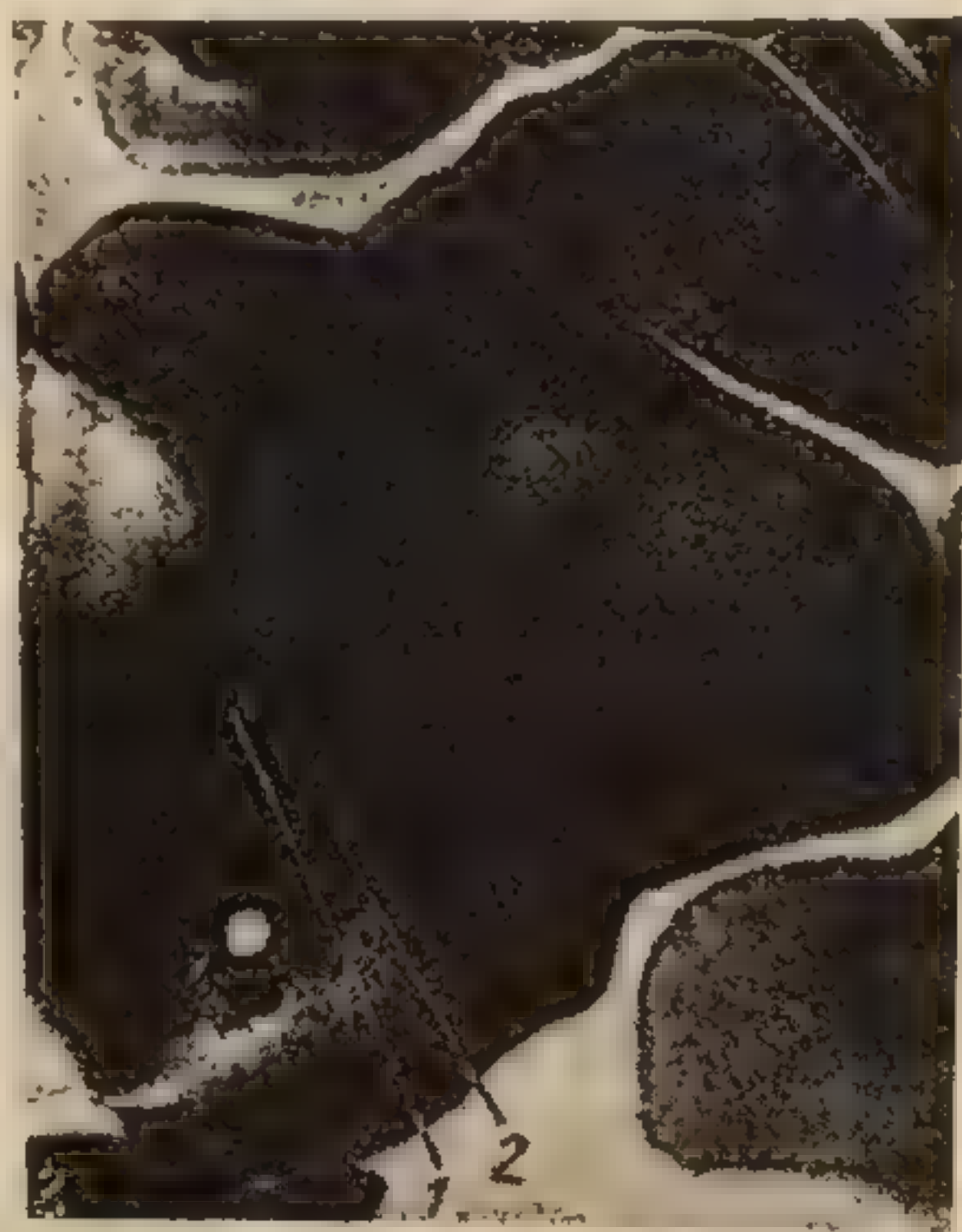
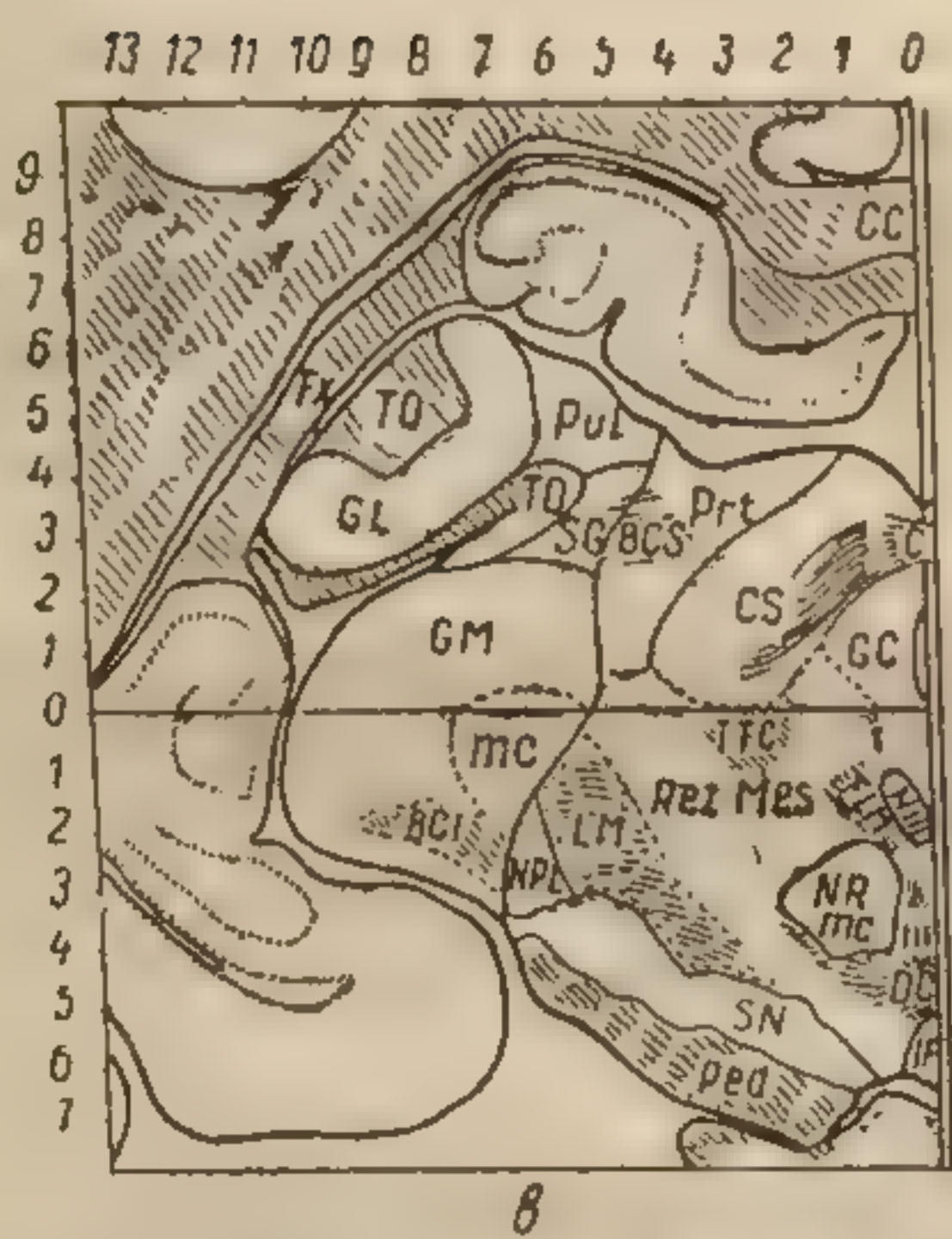
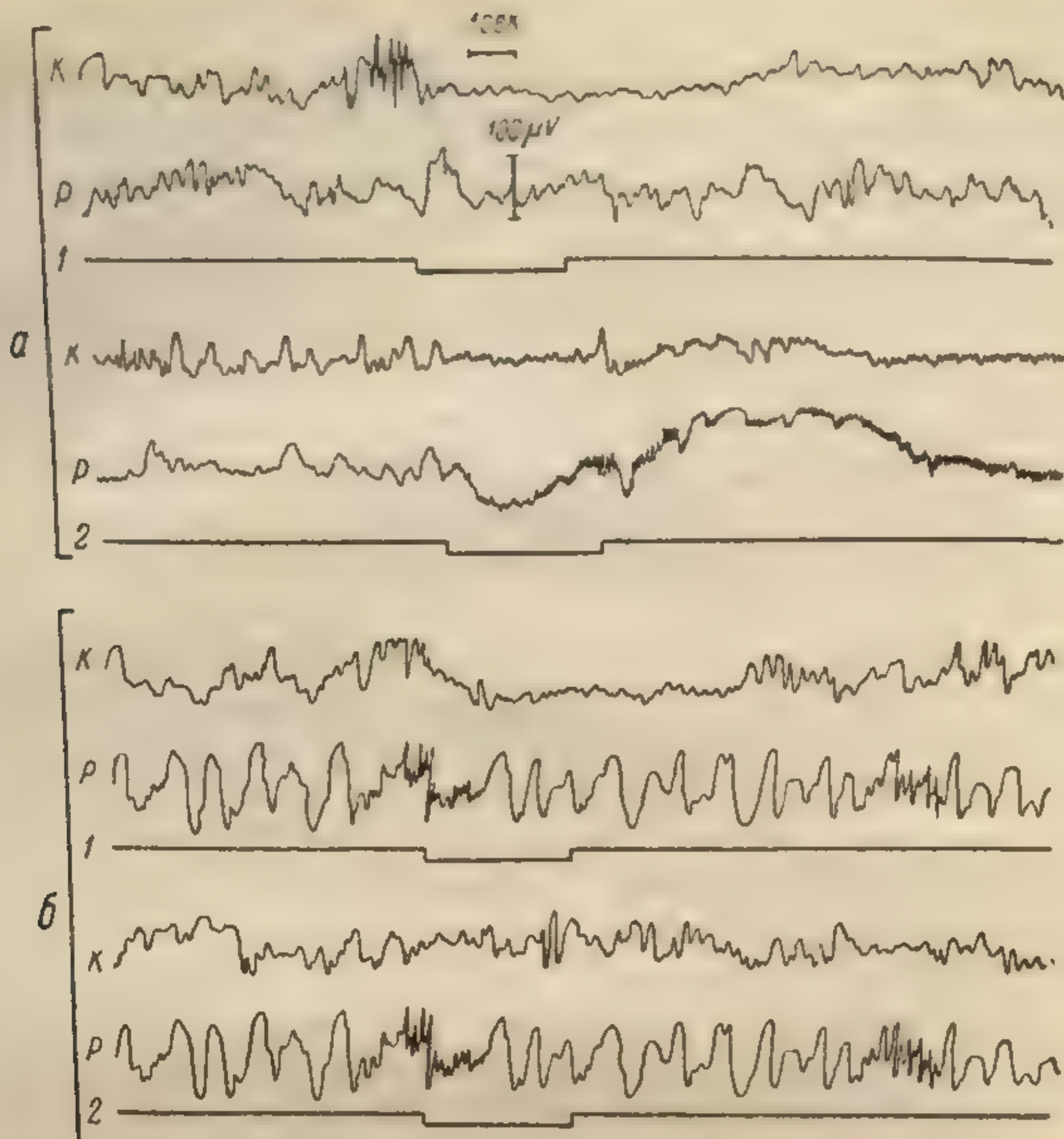


Рис. 27. Влияние амизила на холинергические системы коры и ретикулярной формации среднего мозга кошки. Животное обездвижено параличом.

К — ЭГ соматосенсорной области коры, Р — ЭГ ретикулярной формации; 1 — отметка раздражения электрическим током коры мозга; 2 — отметка раздражения сетевидного образования, а — реакция на раздражение в норме, б — реакция на раздражение через 5 мин после применения амизила в дозе 2 мг/кг; в — схема, г — микрофото среза мозга: 1 — отводящий электрод и 2 — электрод для раздражения (Ret. Mes.).

гипотеза и...
результаты...
тогда как...
гипотеза...
гипотеза...
гипотеза...

Постановка та...
кономерной. Она...
сом сопоставления...
ферентных и...
практическими воз...

Опыты с изоли...
ным звеном межд...
влияния холиноли...
дачу нервных имп...
шинство путей пе...

Более отчетли...

о влиянии холино...

были получены в...

с изолированной...

туя — Kristiansen

a. Scoville, 1952; B

Электрическое

коры пороговая в

глофф и Монниер

казателям) участ

двухфазный ответ

ленная положитель

около 65 колебани

на такую полосу

уменьшался, но

увеличивалась. А

спонтанной актив

но повышал длит

трическом длит

1955а, б). Раздр

Изменение ха

лоски коры голо

трическим током

тилхолина являе

влияния этих ве

и подкорковые о

амизила и пентафена способны в значительной мере снижать передачу афферентных импульсов. Вещества М-холинолитического типа действия в большей мере, чем Н-холинолитики, могут блокировать проведение импульсов в неспецифической системе, тогда как эфиры с антиникотинными свойствами, вероятно, могут тормозить передачу импульсов и в конечных звеньях специфических путей.

Влияние холинолитиков на проведение эфферентных импульсов

Постановка такого вопроса нам казалась естественной и закономерной. Она обусловлена не только теоретическим интересом сопоставления влияния холинолитиков на проведение афферентных и эфферентных импульсов, но также большими практическими возможностями.

Опыты с изолированной полоской коры являются переходным звеном между двумя разделами исследований — изучения влияния холинолитиков на афферентную и эфферентную передачу нервных импульсов, поскольку в коре заканчивается большинство путей первого и начинаются пути последнего.

Более отчетливые и, вероятно, более достоверные данные о влиянии холинолитических веществ на синапсы коры мозга были получены в различных лабораториях в экспериментах с изолированной полоской коры мозга (Кристиансен и Куртуа — Kristiansen a. Courtois, 1949; Генри и Сковилле — Henry a. Scoville, 1952; Бремер, 1953; Райт, 1954; Юнг — Jung, 1958).

Электрическое раздражение (для изолированной полоски коры пороговая величина напряжения составляет 8,5 в — Ганглофф и Монниер, 1955) бездеятельного (по электрическим показателям) участка мозговой коры (20×10 мм) вызывало двухфазный ответ (быстрая отрицательная волна, затем медленная положительная волна с одним асинхронным разрядом около 65 колебаний в 1 сек). После нанесения раствора эзерина на такую полоску ответ коры на изолированное раздражение уменьшался, но спонтанная биоэлектрическая активность — увеличивалась. Атропин «гасил» и предупреждал возникновение спонтанной активности при нанесении эзерина и ацетилхолина, но повышал длительность и амплитуду ответа коры при ее электрическом раздражении (Инфантеллина — Infantellina, 1954, 1955a, b).

Изменение характера первичного ответа изолированной полоски коры головного мозга на одиночные раздражения электрическим током после нанесения на препарат эзерина и ацетилхолина является, очевидно, следствием непосредственного влияния этих веществ на холинергические элементы коры. Кора и подкорковые образования, по данным Ганглоффа и Монниера

(1955), сохраняют в течение 4—6 ч устойчивые показатели (ответные реакции) на приложенное пороговое раздражение.

В опытах на кошках и кроликах по методике «изолированной полоски коры» (Брэмер, 1953; Райт, 1954; Ганглофф и Монниер, 1955) мы изучали влияние амизила, метамизила, пентафена и спазмолитина на вызванные потенциалы, возникающие при редких раздражениях полоски коры электрическим током (1 стимул в 2 сек, напряжение — 5 в, продолжительность прямоугольного импульса — 0,1 мсек).

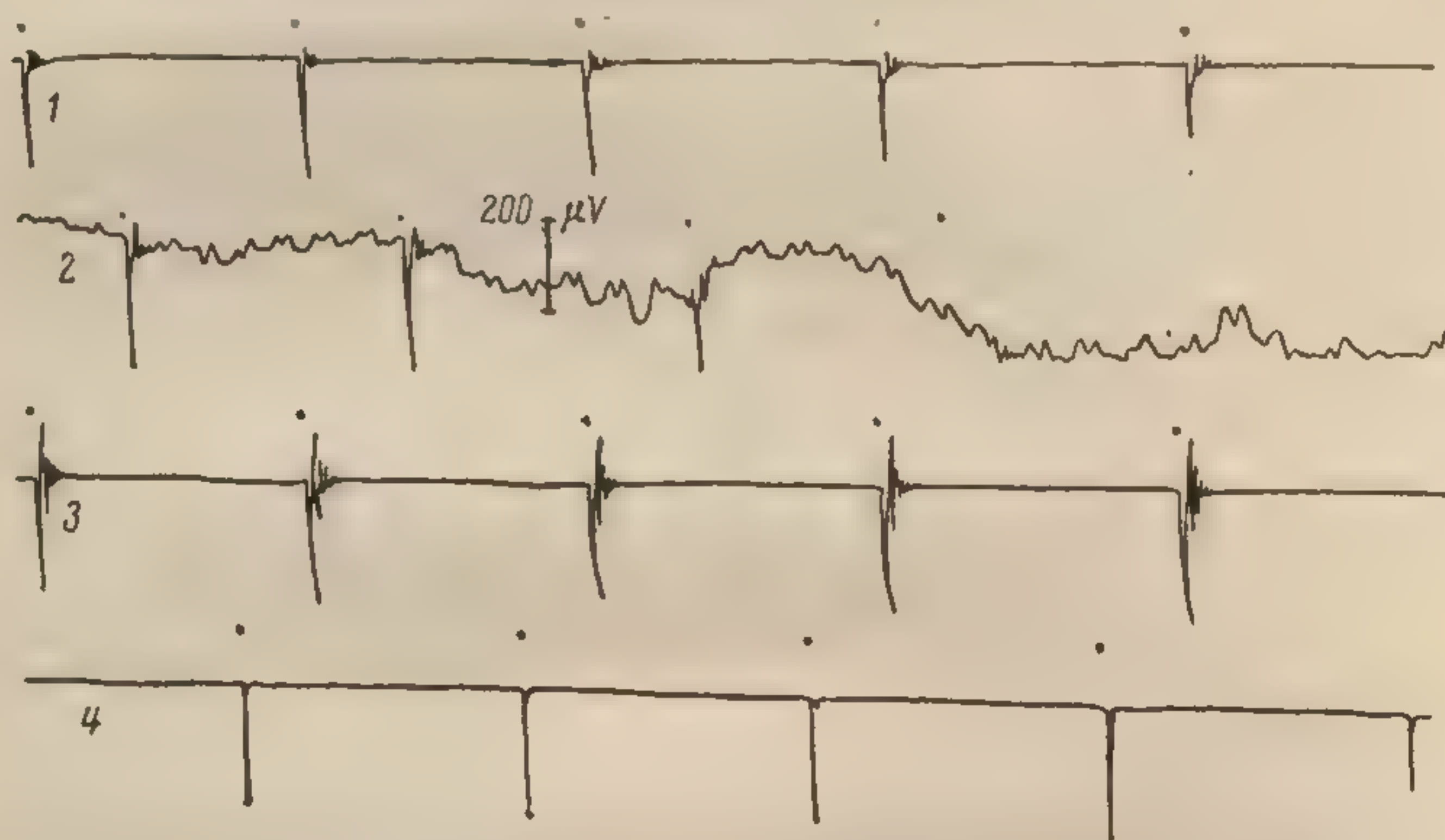


Рис. 28. Влияние М- и Н-холинолитиков на вызванные потенциалы «изолированной полоски коры мозга».

1 — норма; 2 — после наложения на кору фильтровальной бумажки, смоченной растворами ацетилхолина и нивалина; 3 — изменение ответных потенциалов после внутривенного введения М-холинолитика амизила в дозе 2 мг/кг; 4 — полное угнетение вызванных потенциалов Н-холинолитиком пентафеном (2 мг/кг внутривенно). Частота раздражений — 1 удар в 2 сек (моменты раздражения обозначены точками).

В норме изолированная полоска коры мозга была электрически не деятельна, т. е. спонтанные биопотенциалы отсутствовали. В ответ на наносимые раздражения возникали потенциалы небольшой амплитуды (рис. 28, 1). Через несколько минут после наложения в область раздражающих и отводящих электродов фильтровальной бумажки, смоченной 1%-ным раствором нивалина и 0,5%-ным раствором ацетилхолина, при продолжающемся раздражении полоски появлялись ритмические колебания 9—11 раз в сек, которые сохранялись в течение 10—20 мин после прекращения раздражения (рис. 28, 2).

Характер ответных потенциалов на фоне действия холинолитиков в этих условиях опыта резко изменялся. Так, после внутривенного введения М-холинолитиков (метамизила, амизила 1—2 мг/кг) спонтанная активность полоски, как правило, исче-

зала, а вызванные потенциалы увеличивались (рис. 28, 3). Особенно заметно возрастала амплитуда отрицательного компонента. Последующее введение веществ Н-холинолитического действия (спазмолитина, пентафена, арпенала 2—5 мг/кг) полностью блокировало синаптическую передачу в коре и препятствовало возникновению ответных потенциалов (рис. 28, 4). Если же Н-холинолитики вводились раньше амизила или метамизила, то наблюдалось немедленное угнетение биоэлектрической активности изолированной полоски коры мозга.

В наших опытах с применением холинолитиков за достоверные изменения реактивности коры мозга (уменьшение или увеличение потенциалов) мы принимали только те случаи, в которых величина потенциала менялась не менее чем на $\frac{1}{3}$ после введения веществ. Наблюдения приведены в табл. 12.

Таблица 12

Изменение вызванных потенциалов коры мозга после применения различных холинолитиков

Препарат	Дозы в мг/кг	Количество опытов	Число случаев с изменением потенциалов		
			увеличение	уменьшение	без изменений
Амизил	2	5	4	0	1
Метамизил	1	5	3	1	1
Пентафен	2	5	0	4	1
Спазмолитин	5	5	1	3	1

Таким образом, опыты с регистрацией вызванных потенциалов изолированной полоски коры мозга показали, что в коре имеются и М-, и Н-холинореактивные синаптические системы, блокада которых в различной мере сказывается на реактивности коры при непосредственном ее раздражении электрическим током. Однако эти данные не могут, на наш взгляд, дать основание для заключения о том, к какому звену (афферентному или эфферентному) принадлежат указанные холинореактивные синаптические системы. М-холинолитики (метамизил и амизил) усиливали ответные потенциалы и «гасили» спонтанную ритмическую активность коры, обработанной нивалином и ацетилхолином, подобно тому, что было установлено в отношении атропина (Четфильд и Пурпура, 1954; Четфильд, Лорд, 1955; Инфантеллина, 1954, 1955a, b). Представляет интерес тот факт, что вещества с выраженными антиникотинными свойствами (пентафен, спазмолитин) в противоположность М-холинолитикам не только не усиливали, а в большинстве случаев снижали

или полностью блокировали реактивный ответ на одиночные раздражения коры (П. П. Денисенко, 1962м).

Полученные данные легко укладываются в известную схему о существовании специфических тормозных синаптических систем в коре мозга, однако остается неясным механизм конечного эффекта при использовании на целом животном типичных М- и Н-холинолитиков (амизил, спазмолитин). В отечественной и зарубежной литературе относительно мало работ, посвященных выяснению влияния холинолитических средств на проведение нервных импульсов в эфферентных путях.

Манги, Ризио, Росселли (Manghi, Risio, Rosselli, 1955) показали, что у децеребрированных кошек парпанит (пентафен) вместе с ларгактилом вызывали расслабление мышц конечностей. Действие веществ обнаруживалось при употреблении таких доз, в которых препараты сами по себе еще не вызывали отчетливого эффекта.

Де Маар (De Maag, 1956) в опытах на таламических, гипоталамических и децеребрированных кошках установил, что скополамин, атропин (0,5—2 мг/кг) и парпанит (2—8 мг/кг) угнетали сгибательный рефлекс у таламической кошки, но не проявляли эффекта на децеребрированных кошках. Все вещества угнетали полисинаптические сгибательные рефлексy у таламических кошек, при условии сохранности вентро-каудального отдела промежуточного мозга.

В. Н. Соловьев (1955) обнаружил увеличение времени скрытого периода сгибательного рефлекса у кроликов после применения спазмолитина.

В опытах на кроликах мы изучали влияние сложных эфиров на скрытый период двигательного рефлекса животных при раздражении электрическим током двигательной зоны коры мозга (В. В. Закусов, 1936).

После введения кроликам амизила, метамизила, пентафена, спазмолитина, арпенала и других веществ в дозах 1—5 мг/кг внутривенно в большинстве случаев наступило увеличение скрытого периода рефлекса.

Поскольку в специально поставленных опытах нам не удалось после введения холинолитиков отметить существенных изменений в сократительной деятельности мышц при раздражении двигательных нервов, то можно полагать, что изменение скрытого периода рефлекса при раздражении двигательной зоны коры мозга обусловлено блокирующим влиянием препаратов на центральные, а не на периферические холинергические синаптические системы.

При увеличении силы раздражения коры мозга у животных возникали судороги. Используемые нами холинолитики оказывали влияние на такие судороги, несколько уменьшая их выраженность и продолжительность. Вещества с Н-холинолитиче-

скими свойствами относительно сильнее предупреждали возникновение судорог при раздражении двигательной зоны коры мозга.

В опытах на трех собаках с фистулой желудка по Басову регистрировали на кимографе внеочередные сокращения пустого желудка, возникавшие при раздражении мозга в области таламуса (А. Ф. Косенко, 1958; К. И. Несен, 1960, и др.), а также лобной коры (В. М. Бехтерев и Н. А. Миславский, 1890; Л. А. Корейша, 1951; А. Н. Советов, 1952; Ананд, Дуэй — Anand, Dua, 1956). Величина раздражения была пороговой и не вызывала общего двигательного беспокойства животных. В большинстве случаев препараты вводили внутримышечно.

После введения животным сложных эфиров, в особенности М-холинолитиков, двигательная реакция желудка в ответ на раздражение мозга была слабо выражена или отсутствовала вовсе. М-холинолитики амизил, метамизил легче (в значительно меньших дозах) предупреждали возникновение сокращений желудка при раздражении мозга, чем Н-холинолитики пентафен, спазмолитин (табл. 13).

Таблица 13

Минимальные дозы веществ, предупреждающие реакцию сокращения желудка (мг/кг)

Препарат	Блокирование эффекта раздражения	
	таламуса	блуждающего нерва
Метамизил	0,02 ($\frac{4}{6}$)	0,05 ($\frac{3}{4}$)
Апрофен	0,05 ($\frac{3}{5}$)	0,1 ($\frac{3}{3}$)
Пентафен	0,1 ($\frac{3}{5}$)	—
Арпенал	0,3 ($\frac{3}{5}$)	—
Спазмолитин	0,2 ($\frac{3}{5}$)	0,3 ($\frac{3}{3}$)

Примечание. В скобках: числитель — количество случаев отчетливого блокирования эффекта раздражения, знаменатель — количество опытов.

Для анализа действия и выяснения места проявления последнего были поставлены опыты на децеребрированных кошках, у которых регистрировали сокращение желудка при раздражении таламической области и блуждающего нерва на шее до и после применения холинолитиков в различных дозах.

Для того чтобы исключить участие периферического фактора в наблюдаемом блокирующем эффекте, были поставлены

опыты с применением веществ в различных дозах. Оказалось, что метамизил, апрофен, спазмолитин в меньших дозах предупреждали реакцию сокращения желудка при раздражении мозга по сравнению с дозами, необходимыми для подавления эффекта раздражения блуждающего нерва на шее (рис. 29).

Возможность уменьшить двигательную деятельность желудка с помощью центральнодействующих средств может представлять определенный интерес для гастроэнтерологов и невропатологов.

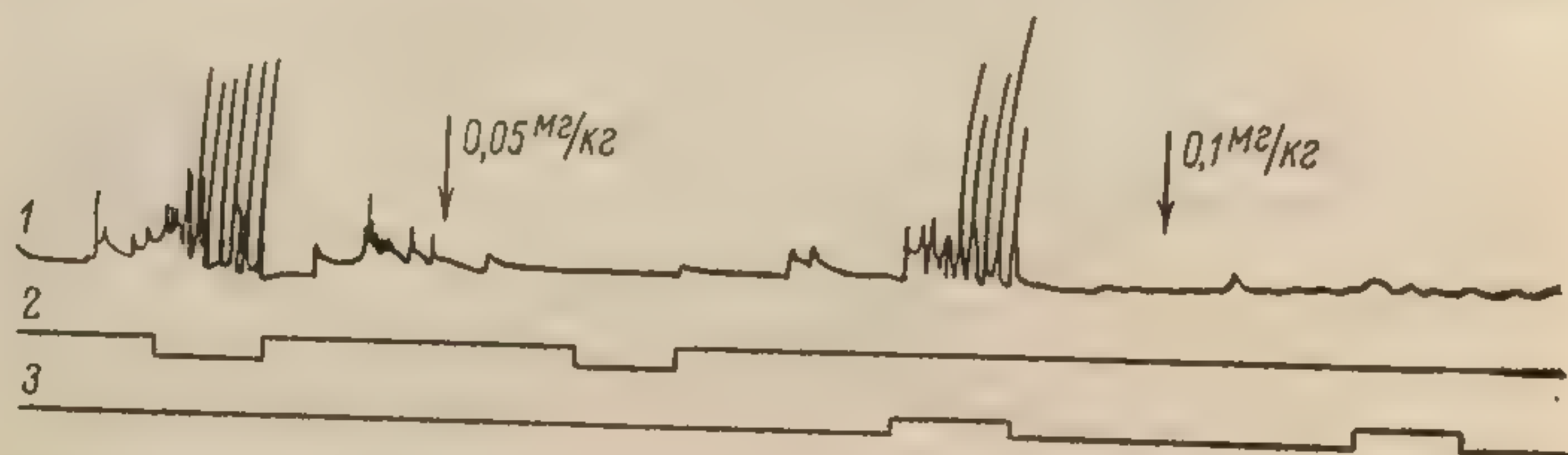


Рис. 29. Блокирующее влияние метамизила на проведение эфферентных импульсов (опыт на кошке).

1 — регистрация сокращений желудка; 2 — отметка раздражения электрическим током таламической области; 3 — отметка раздражения электрическим током блуждающего нерва. Момент введения метамизила показан стрелками вниз.

В литературе имеются многочисленные данные о тормозном и облегчающем влиянии различных ядер ретикулярной формации не только в восходящем, но и в нисходящем направлении (Бродал — Brodal, 1957; Росси и Чанкетти — Rossi a. Zanchetti, 1957; А. В. Вальдман, 1958, 1961, и др.). Однако вопрос о влиянии холинолитических средств на нисходящий отдел ретикулярной формации мозга освещен очень мало.

В. П. Лебедев (1958) установил, что скополамин способен оказывать блокирующее влияние на «облегчающие» области мозгового ствола.

У децеребрированных кошек мы регистрировали величину коленного рефлекса в норме и на фоне раздражения ретикулярной формации. В зависимости от положения раздражающего электрода такое раздражение, как известно, может усилить или ослабить коленный рефлекс.

Опыты с применением холинолитиков показали, что после введения пентафена (3 мг/кг), метамизила (1 мг/кг), метилди-фацила (5 мг/кг) облегчающее влияние ретикулярной формации на коленный рефлекс уменьшалось в большей мере по сравнению с блокадой тормозных импульсов (рис. 30). Как видно из рисунка, М-холинолитик метамизил оказал более выраженное угнетающее влияние по сравнению с Н-холинолити-

ком пен
ции. Та
След
рефлек
туды со
дения ко
арпенат
нения Н
пульсов



Рис. 30. Тормозящее влияние пентафена на коленный рефлекс.

Регистрация
линии в
формации

также, что
обусловлено
отдела рети
При выя
рефлексы б
а именно: у
отчетливо т
ный, по В. И
вый гиперки
и снять в ра
них (амизил
пентафена,
апрофен, у к
ражены М-н

ком пентафеном на облегчающий отдел ретикулярной формации. Такой эффект был отмечен в 7 из 10 наблюдений.

Следует сказать, что при регистрации величины коленного рефлекса в некоторых опытах наблюдалось уменьшение амплитуды сокращения и повышение порога возбудимости после введения кошкам таких препаратов, как спазмолитин, пентафен, арпенал (3—5 мг/кг). Можно предполагать, что после применения Н-холинолитических средств проведение нервных импульсов через синапсы спинного мозга ухудшается. Возможно

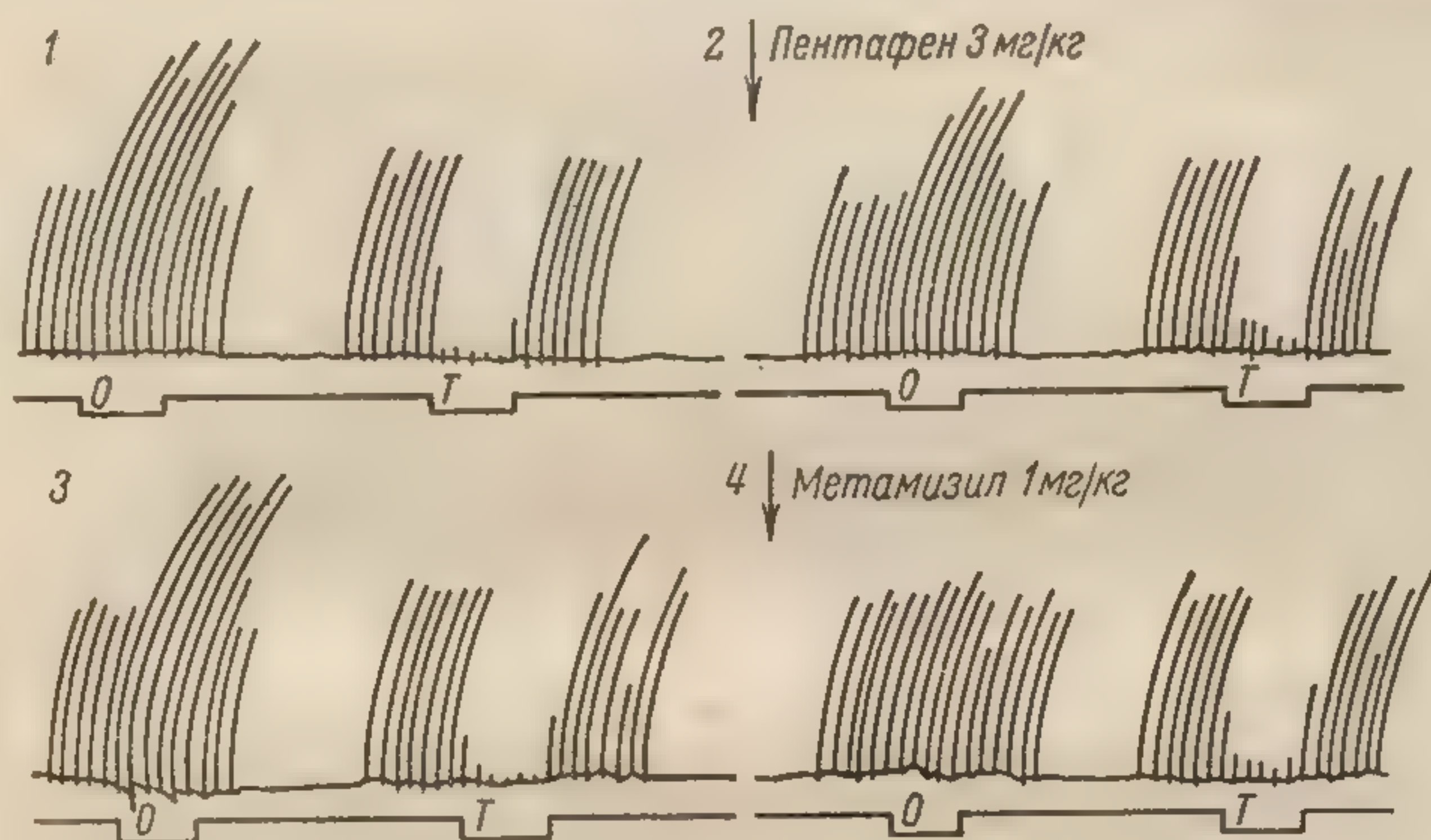


Рис. 30. Влияние различных холинолитиков на облегчающие и тормозные отделы ретикулярной формации ствола мозга (опыты на децеребрированных кошках).

Регистрация коленного рефлекса в норме и при раздражении (опускание линии вниз) облегчающего (O) и тормозного (T) отделов ретикулярной формации ствола мозга; 1 и 3 — норма; 2 — через 10 мин после внутривенного введения пентафена, 4 — метамизила.

также, что наблюдавшееся повышение порога возбудимости обусловлено уменьшением облегчающих влияний нисходящего отдела ретикулярной формации ствола мозга.

При выяснении влияния сложных эфиров на спинальные рефлексы были получены несколько парадоксальные факты, а именно: у теплокровных животных только Н-холинолитики отчетливо тормозили полисинаптические рефлексы (сгибательный, по В. В. Закусову), в то время как у лягушек никотиновый гиперкинез (позу модельщика) можно было предупредить и снять в равной мере Н- и М-холинолитиками. Дозы последних (амизила, метамизила) только в 2 раза превышали дозы пентафена, спазмолитина. Наиболее эффективным оказался апрофен, у которого, как известно, примерно в равной мере выражены М- и Н-холинолитические свойства.

Поскольку амизил и метамизил не оказывали курареподобного действия, а ареколин даже в токсических дозах не вызывал у лягушек возбуждения, то приходится допустить, что М-холинолитики в таких больших дозах (75 мг/кг) проявляют Н-холинолитический эффект, чем, вероятно, и обусловлено их предупреждающее действие в отношении никотина. Возможно, что в наблюдаемом феномене играет роль влияние этих веществ на нисходящую часть ретикулярной системы, в частности торможение облегчающих импульсов.

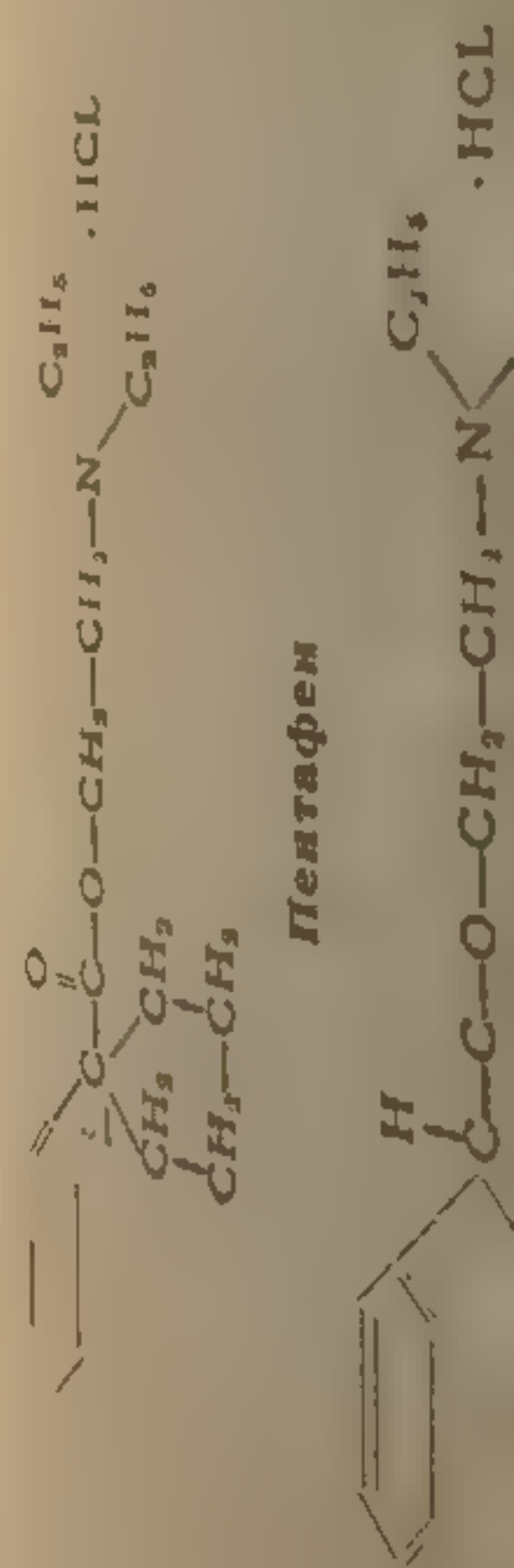
Заключение

Изучение различными исследователями влияния холинолитиков на проведение афферентных и эфферентных импульсов показало, что на фоне резкого изменения спонтанной биоэлектрической активности, наступающей после введения животным веществ типа амизила, спазмолитина, возникает значительное снижение функциональной деятельности мозга, обратимая блокада в проведении импульсов в различных отделах ц. н. с. Особенно отчетливо это проявляется при регистрации функции восходящей активирующей системы ретикулярной формации мозга.

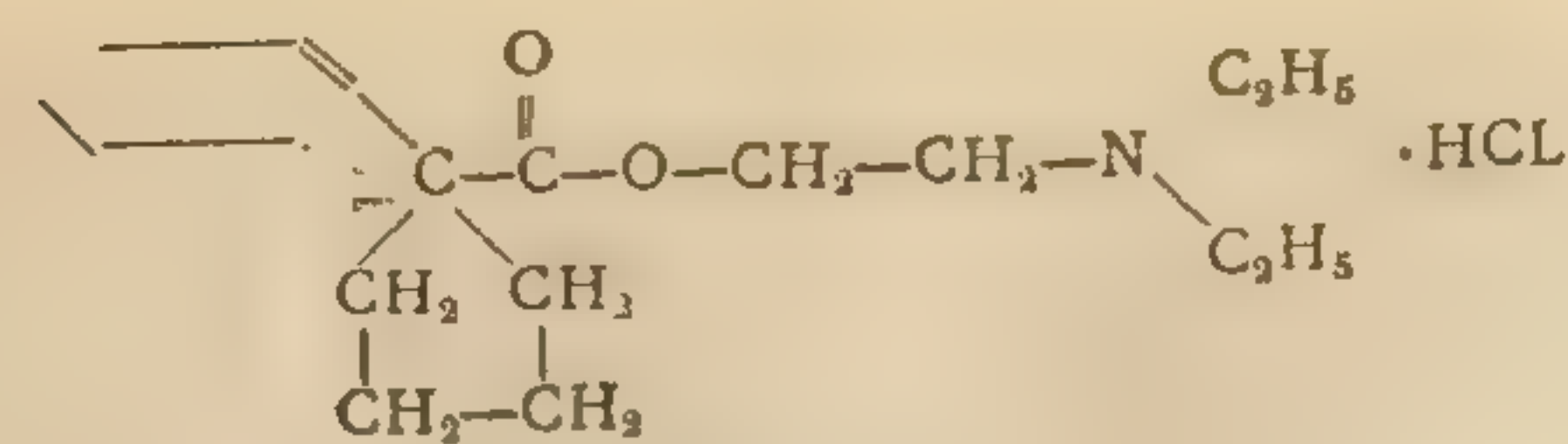
Полученные данные позволяют полагать, что распределение М- и Н-холинореактивных систем в различных функциональных образованиях мозга неравномерно, чувствительность (реакционная способность) их к возбуждающим и блокирующим агентам неодинакова. В восходящей активирующей системе, очевидно, преобладают М-холинореактивные синаптические системы, поскольку типичные М-холинолитики значительно легче по сравнению с Н-холинолитиками блокируют проведение импульсов в этом образовании.

Возможно, что каждая проводящая система имеет свою специфику распределения холинергических элементов, реактивные особенности которых обуславливают преобладание или преимущество воздействия специфических агентов. Наличие тесных взаимовлияний отдельных образований мозга приводит к резким изменениям в функциональной способности последних не только вследствие блокирования в них холинореактивных элементов, но и вследствие относительного сдвига в существующих коррелятивных связях, выпадении или усилении влияния других систем. В качестве примера можно указать на усиление первичного ответа коры на фоне действия М-холинолитиков и снижение реакции десинхронизации при внешних раздражениях.

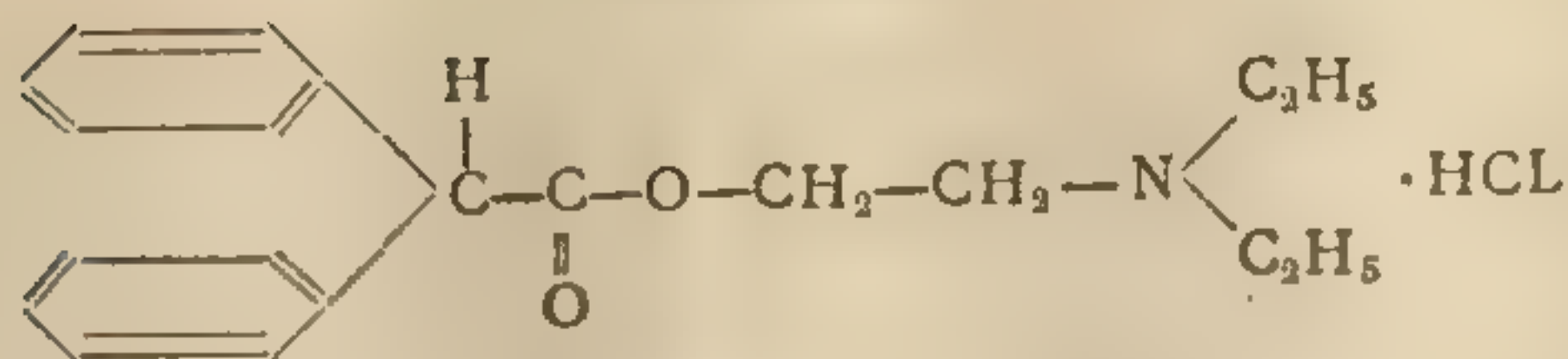
Данные электрофизиологических исследований позволили нам предложить рабочую схему преимущественной локализации действия некоторых основных холинолитиков (рис. 31).



НИКОТИН

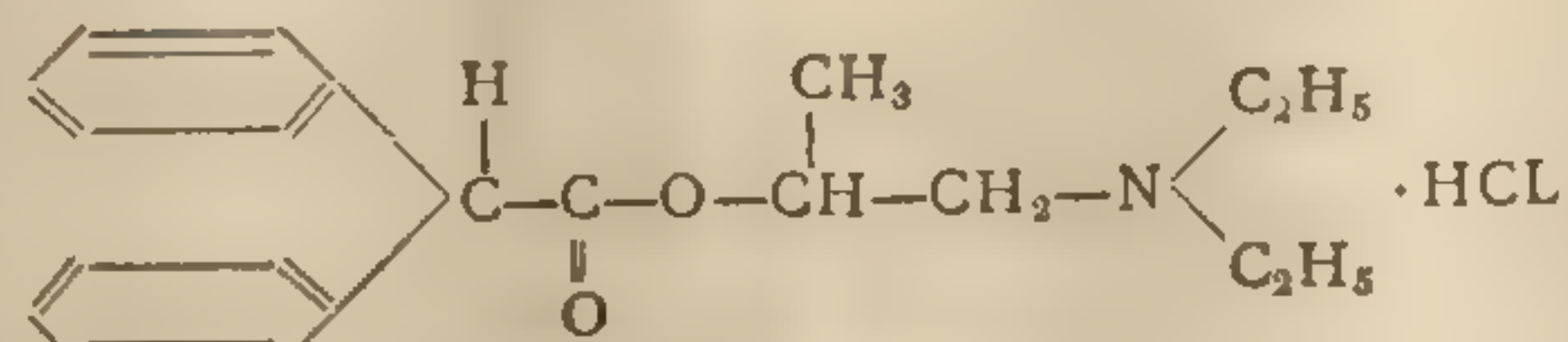


Пентафен

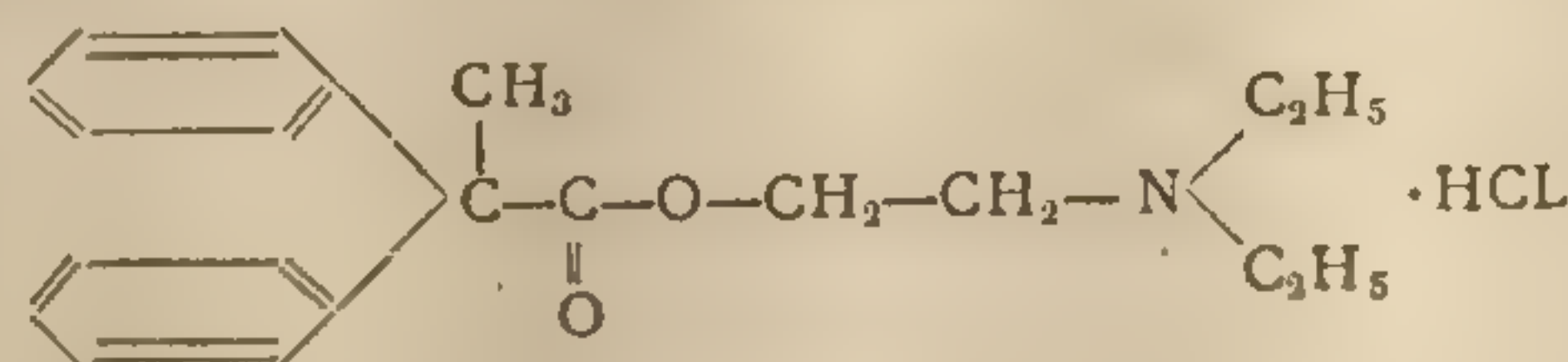


Спазмолитин

АЦЕТИЛХОЛИН

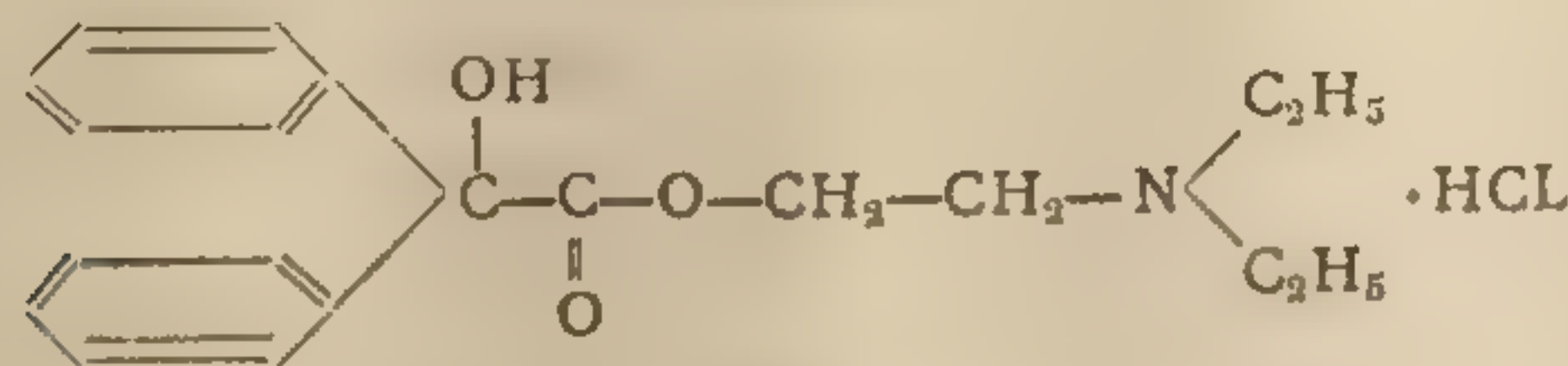


Метилдифацил

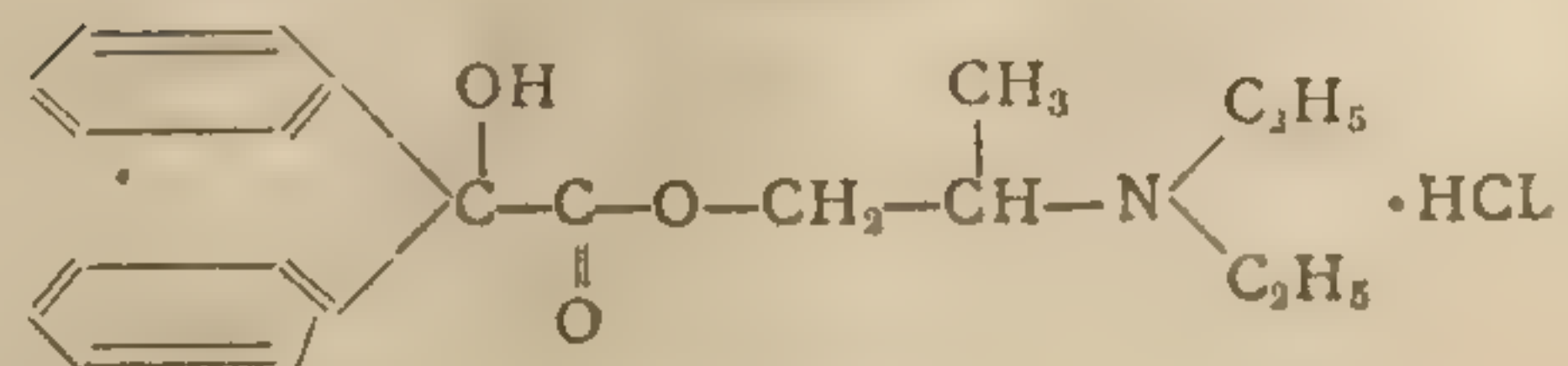


Апрофен

АРЕКОЛИН



Амизил



Метамизил

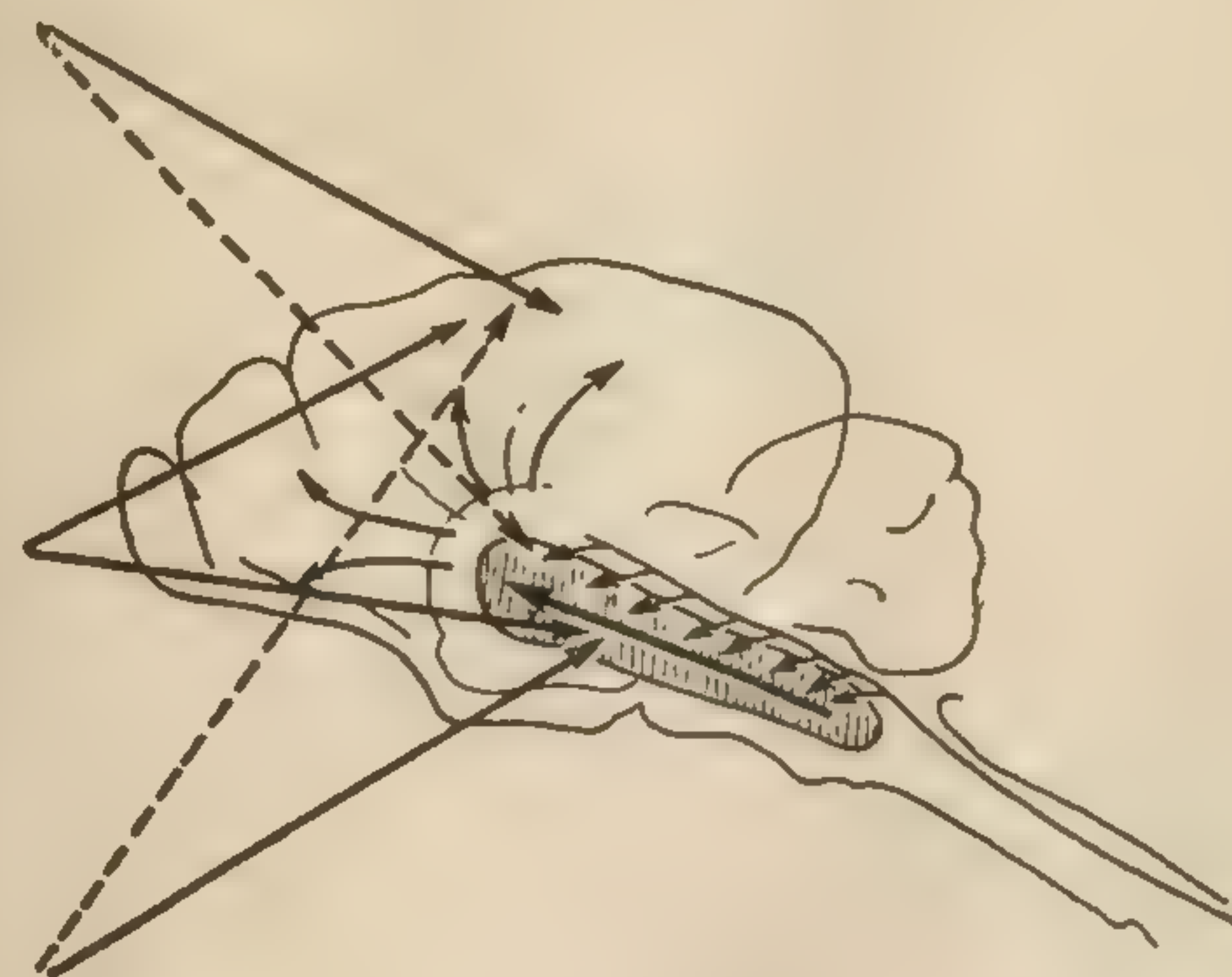


Рис. 31. Схема локализации влияния веществ на холинергические системы мозга.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

«В обоюдных интересах экспериментаторов, как и врачей, фармакология должна пополняться элементами экспериментальной терапии. Имея дело не только со здоровыми, но и с больными животными, применяя те или другие лекарства и не только отмечая их действие вообще, но и преследуя, как цель, излечение больного животного, фармаколог для себя расширит и углубит изучение реакций организма на данное химическое соединение, а также и вообще изучение организма, а для врача уяснит настоящее значение и истинный механизм действия терапевтического агента»¹.

Этой плодотворной идее великого физиолога мы стремились следовать при выполнении собственных экспериментов. Этой же мыслью мы руководствовались при подборе материала и составлении настоящей главы.

ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Классический павловский метод изучения высшей нервной и условнорефлекторной деятельности животных и человека представляет чрезвычайно большую ценность для фармакологов при изучении центрального действия веществ. Можно было предполагать, что вещества, нарушающие холинергическую передачу нервных импульсов, будут также изменять и высшую нервную и условнорефлекторную деятельность человека и животных.

Исследования на животных. Фундербурк и Кейз (1947), Е. К. Рожкова (1953), Н. Н. Семенова, С. И. Петрова и И. Р. Заболотных (1954), Н. В. Саватеев (1956), С. К. Крылов (1955), Якобсен (1955, 1957) и другие в опытах на собаках, крысах, мышах, голубях установили, что различные сложные

¹ И. П. Павлов. Полн. собр. тр., т. II, изд. АН СССР, 1946, М.—Л., стр. 359.

эфиры холинолитического действия (атропин, скополамин, пентафен, арпенал, амизил, спазмолитин и др.), могут вызывать обратимые нарушения условнорефлекторной деятельности у этих животных: растормаживание дифференцировки, нарушение положительных условных рефлексов, а после введения холинолитиков в больших дозах — полное нарушение условнорефлекторной деятельности.

На основании полученных данных в опытах на собаках с условными слюнными рефлексам С. С. Крылов пришел к заключению, что вещества преимущественно М-холинолитического действия, например диазил (амизил), оказывают влияние в первую очередь на кору мозга.

А. Т. Селиванова и Н. Н. Лауко (1961), А. Т. Селиванова (1962) подтвердили выводы С. С. Крылова, показав в опытах на кошках, что при непосредственном введении амизила в кору мозга требуются меньшие дозы, чем при введении его в подкорку, для нарушения высшей нервной деятельности у этих животных. Обратные отношения были установлены для спазмолитина. По данным А. Т. Селивановой (1957, 1958), другие сложные эфиры ароматических кислот и аминоспиртов также способны оказывать угнетающее влияние на в. н. д. лабораторных животных. Е. К. Рожкова (1957) установила, что пентафен в дозах 1—5 и 10 мг/кг, дифазин и арпенал в дозах 1—5 мг/кг, а атропин в дозах 0,17—0,5 мг/кг при внутримышечном введении за 5—20 мин до начала опыта нарушили условные двигательные пищевые рефлексы у собак.

Н. В. Саватеев (1957а; б, в) в опытах на крысах по двигательнo-пищевой условной методике показал, что после подкожного введения крысам (за 30 мин — 2 ч до опыта) атропина в дозах 1,25—10 мг/кг, скополамина в дозах 1,25—5 мг/кг, ганглерона (10 мг/кг), арпенала (20 мг/кг), дифазина (10 мг/кг) наступали нарушения условных рефлексов: растормаживалась дифференцировка, удлинялся латентный период и время пробежки животного, а в некоторых случаях полностью отсутствовала реакция крысы на положительный условный раздражитель.

Обращает внимание интересный факт резкого различия в величинах эффективных доз исследованных веществ (отличающихся между собой по характеру холинолитической активности): вещества преимущественно Н-холинолитического действия (арпенал, пентафен) были менее эффективны по сравнению с типичными М-холинолитиками (атропин, дифазин) в опытах с условными пищевыми рефлексам, но оказывали более выраженное действие в опытах с условными оборонительными рефлексам. Это хорошо видно при сопоставлении оптимальных доз (мг/кг) различных холинолитиков, вызывавших нарушение пищевых и оборонительных условных рефлексов (по данным Е. К. Рожковой).

	Дозы М-холинолитика атропина (мг/кг)	Дозы Н-холинолитика пентафена (мг/кг)	Отношение (М) (Н)
Пищевые условные рефлексы у собак	0,17—0,5	1—5; 10	1 : 10
Оборонительные условные рефлексы у мышей	30—60	20—50	1 : 1 (2:1)

Поскольку и двигательно-пищевые, и оборонительные условные рефлексы имеют примерно одинаковые эфферентные части рефлекторных дуг, но в различной степени нарушаются Н- и М-холинолитиками, можно сделать допущение, что выявленное различие в силе действия, например атропина и пентафена, обусловлено неодинаковым влиянием их на афферентное и центральное звено условных рефлексов. Последние включают, очевидно, качественно различные пространственно разграниченные синаптические системы. Можно думать, что центральное действие изученных веществ на различных структурах мозга проявляется не в одинаковой мере.

Нами были поставлены опыты на кроликах-самцах весом в 3—3,5 кг по двигательной пищевой методике, разработанной Ф. П. Ведяевым (1954) (П. П. Денисенко, 1958, 1961e). В опытах испытывали влияние на в. н. д. 10 холинолитиков, представляющих собой сложные эфиры ароматических кислот и аминокислот: спазмолитина, метилдифадила (ИЭМ-265), амизила, метамизила (ИЭМ-275), апрофена, пентафена, тропацина, ИЭМ-265, ИЭМ-263 (четвертичный аналог метилдифадила) и ИЭМ-353 (четвертичный аналог препарата ИЭМ-275). Кроме того, было изучено действие никотина и ареколина.

Все вещества вводили внутримышечно или внутривенно за 10—30 мин до начала эксперимента. Интервалы между применением холинолитиков были не менее 5—7 дней. В контрольных опытах вводили физиологический раствор.

Опыты показали, что характер влияния исследуемых сложных эфиров на в. н. д. кроликов во многом зависит от величины применяемых доз. Действие веществ проявлялось в усилении возбуждения и торможения или в развитии запредельного торможения, полном нарушении условнорефлекторной деятельности. После введения животным указанных соединений в дозах 1—5 мг/кг внутривенно наблюдалось увеличение латентного периода и снижение величины положительных условных рефлексов, ослабление дифференцировочного торможения (рис. 32).

Полное нарушение условнорефлекторной деятельности кроликов и изменение общего состояния и поведения животных обычно наблюдалось после применения амизила и метамизила в дозах 2 мг/кг и более, а спазмолитина, пентафена и других веществ — в дозах 10—15 мг/кг.

Испытание веществ в одинаковых дозах на различных животных, а также на одних и тех же кроликах, позволило выявить отчетливое различие в силе нарушающего влияния холинолитиков на в. н. д. кроликов.

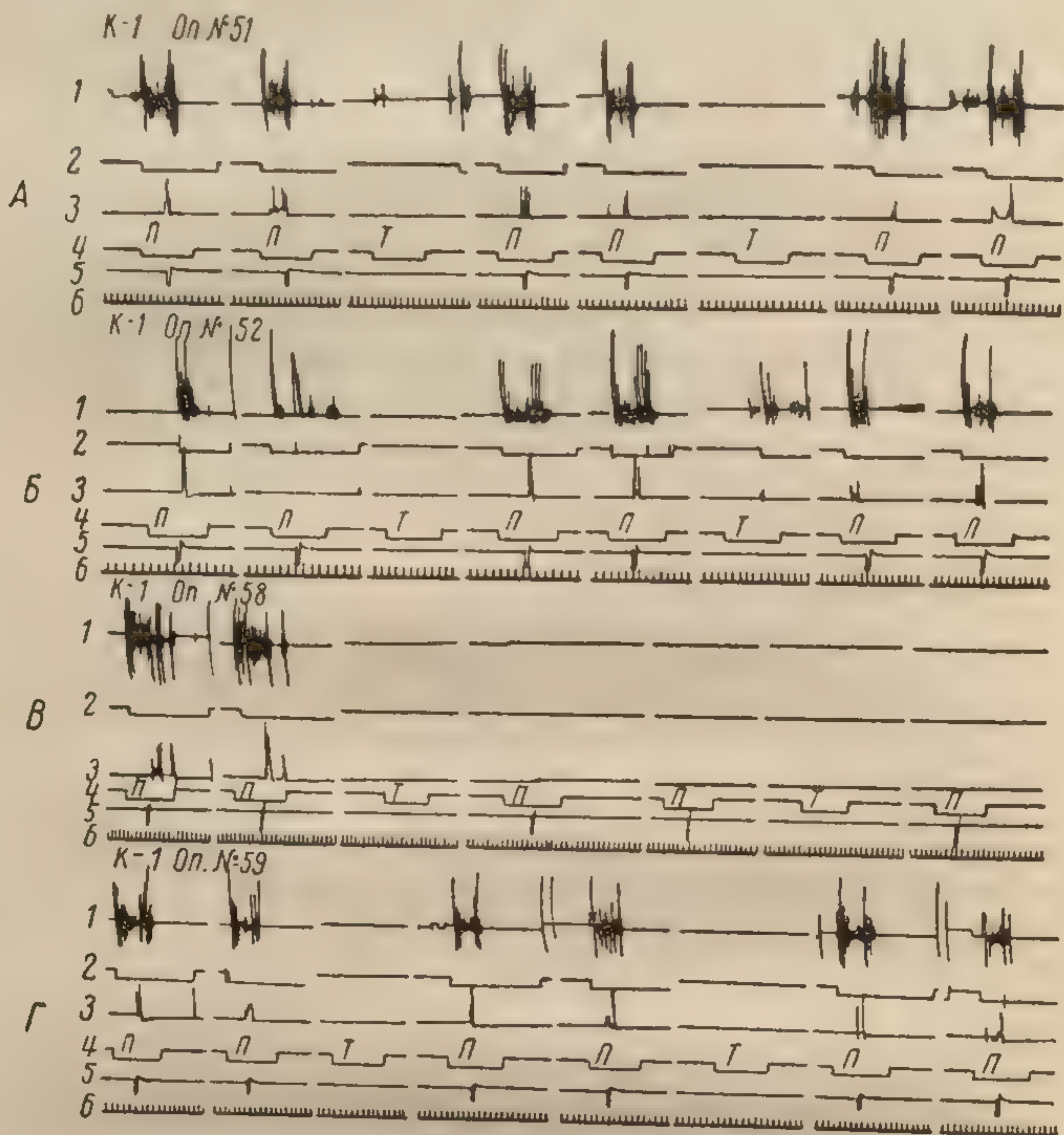


Рис. 32. Угнетающее влияние метилтиофацила на условнорефлекторную деятельность кроликов.

А — норма (контроль); Б — опыт через 5 мин после применения метилтиофацила в дозе 1 мг/кг (нарушение дифференцировки); В — полное расстройство условнорефлекторной деятельности после применения метилтиофацила в дозе 5 мг/кг; Г — опыт на второй день после применения препарата; 1 — двигательная активность кролика; 2 — подход к кормушке; 3 — взятие пищевого подкрепления; 4 — отметка подачи условного сигнала (П — положительный, Т — тормозной); 5 — отметка подачи подкрепления; 6 — отметка времени 2 сек.

Средние данные этих опытов представлены в виде диаграммы (рис. 33).

Для полноты суждения о влиянии центрально действующих холинолитических веществ на условнорефлекторную деятель-

Рис. 33 Влияние ц

Сред. данные из 5
стабильных. Препараты
для апрофил по 5 м
Сред. выше отклоня
факторов, в которых к т
В. от средней лин
косая штриховка

Дьюс (Dews,
шел, что введение
мышечно не отра
ни на «запомина
выработку и уган
Н. В. Саватес
которых холин
скорость образ
данным, презерв
ускорили выраб
(10 сочетаний), а
оборонительных у
нию с контролем

ность большое значение имеют данные об изменении скорости образования и угашения условных рефлексов при употреблении таких веществ. Сведения такого характера в доступной нам литературе относительно немногочисленны.

Якобсен (1955), Якобсен и Зонне (1955, 1956) наблюдали ускорение образования условнооборонительных реакций у крыс после применения бенактизина (амизила) в малых дозах.

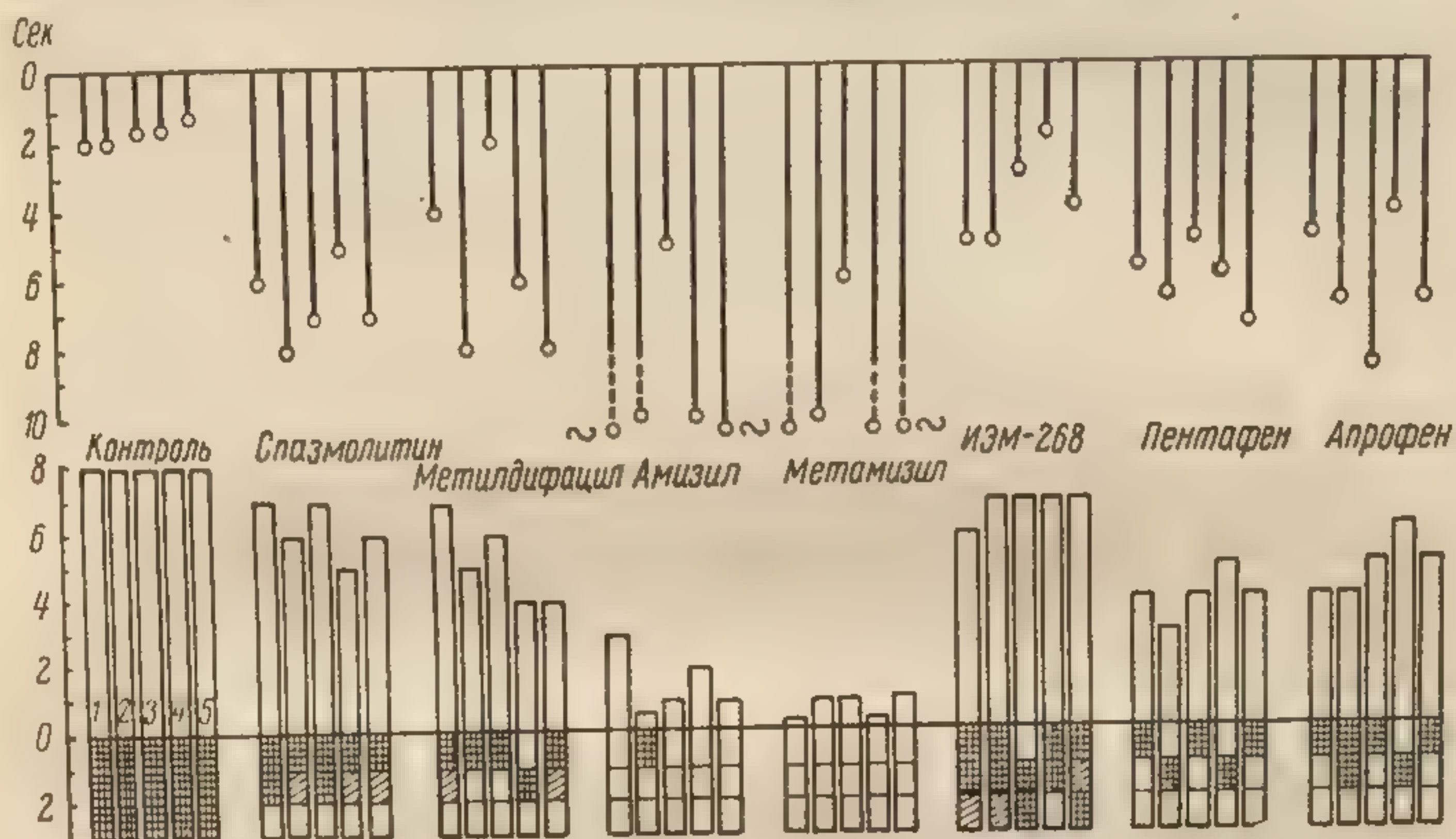


Рис. 33. Влияние центральных холинолитиков на условнорефлекторную деятельность кроликов.

Средние данные из 5 опытов на каждом животном, номера которых обозначены на столбиках. Препараты применялись внутривенно: спазмолитин, метилдицил, пентафен и апрофен по 5 мг/кг, амизил и метамизил — по 1 мг/кг, ИЭМ-268 — 10 мг/кг. Сверху вниз отложены величины латентных периодов положительных условных рефлексов, величина которых обозначена белыми столбиками вверх от средней линии. Вниз от средней линии — величина дифференцировки. Отсутствие штриховки — полное, косая штриховка — частичное нарушение дифференцировочного торможения.

Дьюс (Dews, 1957) при постановке опытов на голубях нашел, что введение скополамина в дозах 0,01—0,03 мг/кг внутримышечно не отражается заметным образом ни на «обучении», ни на «запоминании», т. е. скополамин не оказал влияния на выработку и угашение условного рефлекса.

Н. В. Саватеев (1957б) в опытах на мышах изучал влияние некоторых холинопозитивных и холинонегативных средств на скорость образования и угашения условных рефлексов. По его данным, прозерин и фосфакол (0,1 мг/кг подкожно, через день) ускорили выработку оборонительных условных рефлексов (40 сочетаний), а атропин в дозе 5 мг/кг — замедлил выработку оборонительных условных рефлексов (64 сочетания) по сравнению с контрольными животными (57 сочетаний). Арпенал и

пентафен в дозах 10 мг/кг также оказали тормозящее влияние на выработку оборонительных условных рефлексов, причем действие арпенала было более выраженным.

По данным Ревентлова (Reventlow, 1959), бенактизин (амизил) не влиял на скорость выработки условных рефлексов у кошек, но «нормализовал» их поведение.

Кизеветтер, Мюллер (Kiesewetter, Müller, 1959) отметили отрицательное влияние бенактизина (амизила) в дозах 10, 25, 50 мг/кг внутрибрюшинно на скорость выработки и осуществление условных рефлексов у крыс. Однако Герц (Herz, 1960) в опытах на крысах с условнооборонительными рефлексами установил, что скополамин в дозах 0,2—1 мг/кг подкожно, а также бенактизин и другие холинолитики подобного строения и действия тормозили протекание только недостаточно закрепленных условных рефлексов, в то время как прочно выработанные условные рефлексы после применения указанных веществ осуществлялись скорее.

Среди работ по изучению влияния сложных эфиров на в. н. д. человека и животных материалы по влиянию этих веществ на вегетативные условные рефлексы весьма ограничены.

Дикман и Гентт (Dykman, Gentt, 1959) в опытах на собаках установили, что атропин (0,12—0,19 мг/кг подкожно) увеличивал латентный период и уменьшал величину реакции ускорения сердечного ритма на условный раздражитель, увеличивал частоту двигательной условной реакции и ухудшал дифференцировочное торможение.

В опытах на кроликах нами было изучено влияние 6 центральных холинолитиков (метамизила, амизила, апрофена, пентафена, спазмолитина, метилдифацила) на протекание сердечных и дыхательных условных рефлексов, выработанных на звук (20 дб, 400 гц) на основе безусловной реакции на пары аммиака.

Препараты в самых малых дозах (микрограммы на 1 кг веса тела) оказывали положительное влияние на в. н. д. животных: величина условной реакции возрастала, процессы внутреннего торможения усиливались. Усиление условной реакции заключалось в том, что в ответ на условный раздражитель после сложных эфиров в малых дозах частота дыханий и сердечных сокращений уменьшалась не на 50 и 30% (контроль), а на 70 и 50%.

При увеличении доз метамизила (метилдизила) до 0,03 мг/кг амизила до 0,05 мг/кг, спазмолитина до 0,5 мг/кг отмечались нарушения условнорефлекторной деятельности: уменьшалась величина положительных условных рефлексов, увеличивался их латентный период, нарушалась дифференцировка. Реакция животных на безусловный раздражитель в этих условиях еще не изменялась.

Метамизил

Амизил

Апрофен

Пентафен

Спазмолитин

Метилдифацил

По силе дей-
кроликов примен-
нии убывающий
метилдифацил, с
Принимая во
известные полож-
терых вегетатив-
лытерес и изучать
угасание в состоя-
Полученные
сложные эфиро-
холинолитич. скл-
в определенных
условных состоя-
Наша попытка
электростимуля-
для изучения

Таблица 14

Влияние центральных холинолитиков на дыхательные условные рефлексы у кроликов (количество случаев из 10 с изменениями рефлексов больше чем на $\frac{1}{3}$ по сравнению с нормой)

Препарат	Дозы в мг/кг внутривенно	Увеличение латентного периода условных рефлексов	Уменьшение величины реакции на положительный сигнал	Нарушение дифференцировки	Полное нарушение условно-рефлекторной деятельности	Снижение величины безусловной реакции
Метамизил	0,03	8	5	3	0	0
	0,1	10	8	5	1	0
	0,5	10	10	9	6	2
Амизил	0,05	6	3	3	0	0
	0,5	10	10	7	2	1
Апрофен	0,5	4	3	1	0	0
	1,0	8	5	3	1	1
Пентафен	0,5	8	5	3	1	0
	5,0	10	8	8	5	3
Спазмолитин	0,5	6	4	1	0	0
	5,0	10	7	6	3	2
Метилдифацил	0,5	7	6	2	0	1
	5,0	10	8	9	5	2

По силе действия на условнорефлекторную деятельность кроликов примененные вещества можно расположить в следующий убывающий ряд: метамизил, амизил, апрофен, пентафен, метилдифацил, спазмолитин (табл. 14).

Принимая во внимание полученные нами данные, а также известные положения о большой прочности (устойчивости некоторых вегетативных рефлексов), представляло определенный интерес изучить влияние некоторых активных соединений на угасание вегетативных рефлексов.

Полученные нами данные позволяют предполагать, что сложные эфиры типа спазмолитина, обладающие центральными холинолитическими свойствами, при длительном применении их в определенных дозах (0,01—0,5 мг/кг) способствуют угасанию условных вегетативных рефлексов (табл. 15).

Наши опыты показали (П. П. Денисенко, 1962в), что метод электроэнцефалографии не может быть полностью использован для изучения влияния холинолитиков на в. н. д. животных, так

Таблица 15

Влияние спазмолитина и метамизила на скорость угасания вегетативных условных рефлексов

	10 сочетаний				100 сочетаний				200 сочетаний			
	норма		реакция на условный раздражитель		норма		реакция на условный раздражитель		норма		реакция на условный раздражитель	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Контроль	260	180	140	100	250	160	180	120	265	170	220	150
Контроль	180	120	100	60	180	110	140	80	170	120	150	100
Спазмолитин												
0,5 мг/кг	200	120	130	100	180	110	160	105	210	130	210	130
Метамизил 0,01 мг/кг	220	140	120	75	210	130	180	110	210	120	190	120
» 0,1 мг/кг	240	150		110	230	140	220	130	240	150	240	150

Примечание. 1 — число дыханий в минуту; 2 — число сердечных сокращений в минуту.

как холинолитики центрального действия сами по себе изменяют спонтанную биоэлектрическую активность мозга, что в значительной степени маскирует те специфические изменения ЭЭГ, которые характерны для условнорефлекторных реакций (например, усиление медленных ритмических колебаний при выраженном внутреннем торможении).

При рассмотрении настоящего вопроса, т. е. влияния центральных холинолитиков на в. н. д., нам хотелось бы привлечь внимание хотя еще и к не многочисленным, но интересным с теоретической и практической точек зрения данным об усилении условнорефлекторной деятельности под влиянием центрально действующих холинолитиков.

Якобсен (1955), Якобсен и Зонне (Jacobsen a. Sonne, 1955a, b, 1956), изучая влияние сложных эфиров типа бенактизина (амизила) на условнооборонительные реакции у крыс и кошек, нашли, что эти вещества, в частности бенактизин (амизил) в дозах $1/300$ — $1/3$ смертельной (примерно 1—5 мг подкожно), улучшали течение (осуществление) относительно простых условных рефлексов: число правильных ответных реакций на условный сигнал после введения препарата увеличивалось. Более сложные двигательные условные рефлексы (выбор характера ответа) снижались после введения бенактизина. Улучшение условнорефлекторной деятельности после введения бенактизина авторы объясняют нормализующим влиянием препарата на поведение животных между нанесением раздраже-

ний. Р. Ю. Ильюченко (1957) в опытах на собаках (пищевые слюнные условные рефлексы) показал двойственный характер действия тропацина на условнорефлекторную деятельность: тропацин в определенных дозах подобно другим холинолитикам нарушал условные рефлексы, однако в минимальных дозах (0,003—0,1 мг/кг) этот препарат повышал условнорефлекторную деятельность. Так, после введения тропацина в оптимальных дозах (для собак уравновешенного типа — 0,25 мг/кг, для сильного возбудимого — 0,1 мг/кг, слабого — 0,005 мг/кг) отмечалось резкое повышение положительных условных рефлексов. При увеличении доз (в два раза) наблюдалось появление уравнительной, парадоксальной фаз, нарушение дифференцировки. После введения тропацина в дозах, превышающих оптимальные в 10 раз, возникали фазовые явления, падали условные рефлексы, в коре развивалось запредельное торможение.

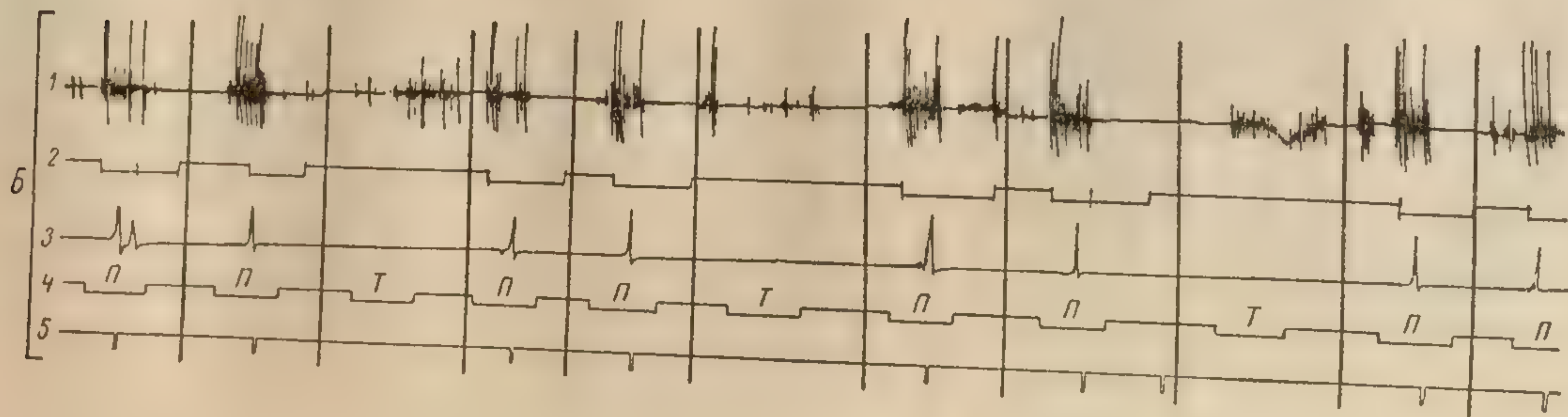
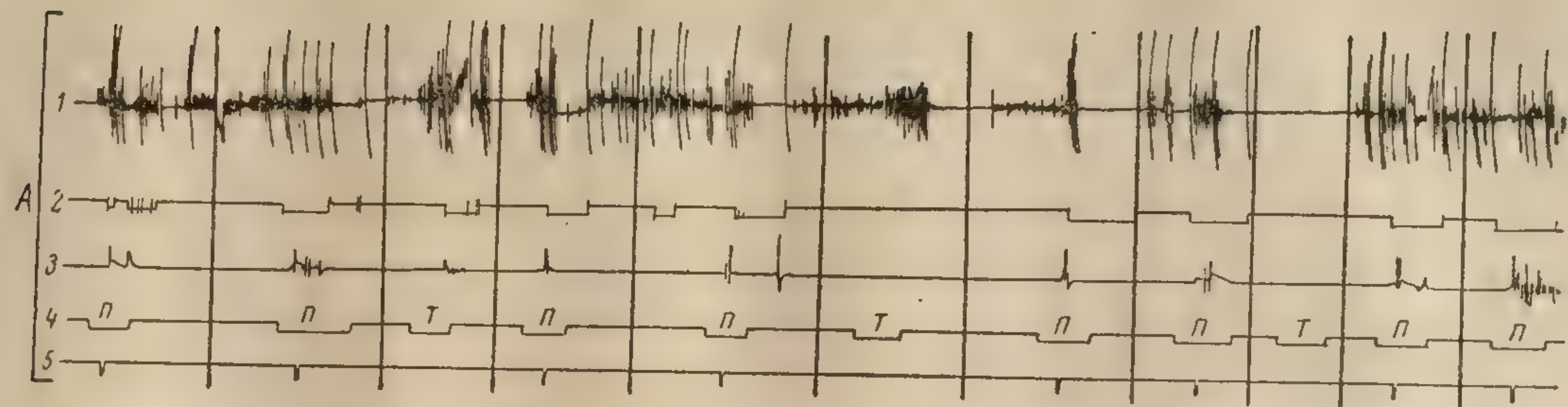
Двойственный характер влияния на в. н. д. (в зависимости от доз), вероятно, присущ не только тропацину, но и другим веществам с центральными холинолитическими свойствами. В противоположность тому, что уже было сказано об угнетающем действии атропина на в. н. д., Ваничек и Вотава (Vanecsek a. Votava, 1956) в опытах на крысах с двигательными-пищевыми условными рефлексами получили отчетливое усиление процессов торможения после подкожного введения атропина в дозе 5 мг/кг и после введения внутрь в дозе 50 мг/кг.

Маршал и Шлаг (Marchal, Schlag) в 1958 г. опубликовали работу, в которой сообщалось, что бенактизин (амизил) в дозе 8 мг/кг сокращал время условных оборонительных рефлексов на $\frac{1}{3}$, уменьшая также характерные проявления реакции напряжения (изгибание хвоста, спины), возникавших при сильных раздражениях. Усиливающее влияние препарата на в. н. д. крыс не связано с расстройством двигательных функций, так как последние не изменялись после введения бенактизина.

В наших исследованиях на кроликах по двигательной-пищевой условнорефлекторной методике (П. П. Денисенко, 1958, 1961e) было установлено, что упомянутые ранее 10 центрально действующих холинолитиков (типа амизила и спазмолитина) в дозах 0,01—0,1 мг/кг оказывали стимулирующее влияние на в. н. д. кроликов, что проявлялось в усилении процессов возбуждения, укорочении латентного периода положительных условных рефлексов и улучшении дифференцировки (рис. 34).

Такое же выраженное усиливающее влияние центральных холинолитиков было обнаружено в опытах с вегетативными условными рефлексами (П. П. Денисенко, 1960ж, 1962в).

Изменения условнорефлекторной деятельности у лабораторных животных при этом должны быть отнесены в первую очередь за счет блокирующего влияния указанных веществ на центральные холинореактивные системы. Доказательством этому



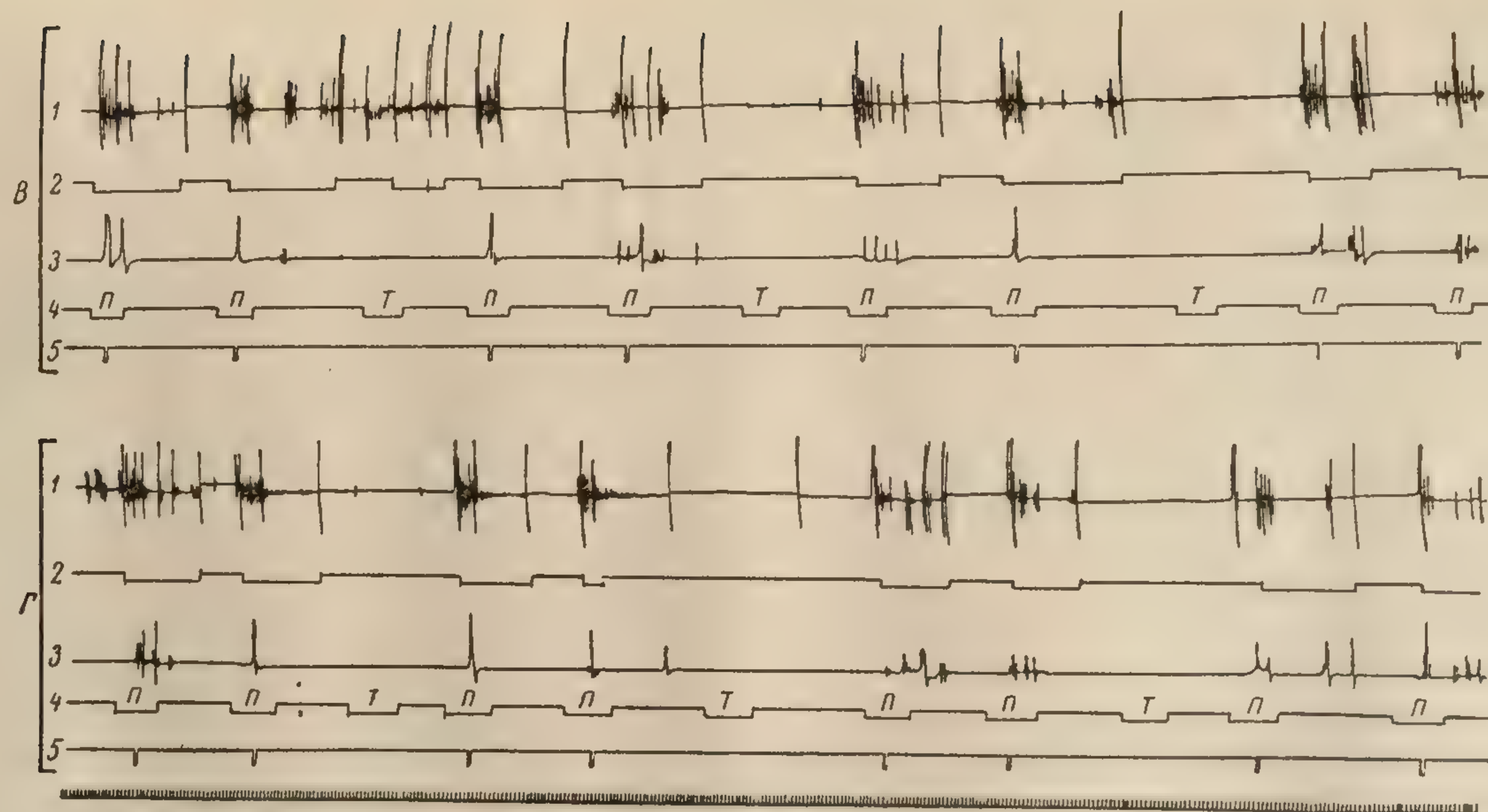


Рис. 34. Усиливающее влияние центральных холинолитиков в малых дозах на в. н. д. кроликов.
 А и В — контроль; Б — опыт после введения метилдифацила в дозе 0,1 мг/кг; Г — опыт после введения метами-
 зила в дозе 0,05 мг/кг. Остальные обозначения те же, что и на рис. 32.

служат следующие факты. Во-первых, антихолинэстеразные средства (прозерин в дозах 0,03—0,05 мг/кг) предотвращали нарушения условнорефлекторной деятельности у собак, вызываемые холинолитиками (Е. К. Рожкова). В опытах Н. В. Саватеева прозерин в дозах 0,05—0,1 мг/кг и фосфакол (0,1 мг/кг) сами по себе не оказывали видимого влияния на условные рефлексы, в то время как при совместном введении их с холинолитическими средствами наблюдалось полное предупреждение изменений условнорефлекторной деятельности, обычно возникавших при введении одних холинолитиков.

Другим доказательством центральной природы изменения условнорефлекторной деятельности после холинолитиков является отчетливый избирательный антагонизм в действии на в. н. д. между никотином, ареколином и центральными холинолитиками.

Эффекты никотина и ареколина могут быть легко предупреждены и устранены центральными холинолитиками (метамизилом, арпеналом, пентафеном и др.) так же, как влияние холинолитиков на условнорефлекторную деятельность в свою очередь может быть предупреждено и уменьшено никотином и ареколином (П. П. Денисенко, 1961e).

Наконец, о центральном характере влияния холинолитиков свидетельствуют многочисленные данные о резком отличии в силе эффекта третичных и четвертичных соединений. Н. Я. Лукомской (1957) было установлено, что холиномиметики с третичным азотом в молекуле ускоряли, а холинолитики — замедляли скорость образования условных рефлексов. Йодметилирование этих веществ практически привело к потере или отчетливому снижению центрального действия.

В 1958 г. нами было показано, что четвертичные аналоги метамизила, метилдифацила практически не оказывают влияния на условнорефлекторную деятельность кроликов, в то время как третичные соединения (метамизил и метилдифацил) могут сильно изменить в. н. д.

Наблюдения на людях. Гудман и Гильман (Goodman a. Gilman, 1955) приводят описание отравления дурманом, относящееся к 1676 г., которое является, возможно, первым описанием в медицинской литературе центрального действия дурмана (атропина), выразившегося в резком нарушении психического состояния.

Широкое применение новых холинолитических средств типа сложных эфиров (амизила, спазмолитина, пентафена, тропацина, апрофена и др.) в клинике внутренних и нервных заболеваний позволило установить, что наряду с положительным периферическим действием эти вещества вызывают выраженное кратковременное изменение в. н. д. у психически здоровых пациентов. Иногда эти изменения психики были подобны тем,

как не наст
Günthal, 19
Дошей и К
ская, 1954;
сее, 1957;
Кризис — Си
М. Я. Ми
сон, Е. К. Ра
ные исследо
влияния пен
деятельность
после подкож
ступали резк
мых. На вы
совершенно
способность
жений была
цинации.
Изменения
фена должны
передачи нер
ния в. н. д.
(0,02 мг/кг).
Якобсеном
сен — Larsen,
что после под
зах 5—6 мг в
на 45%, коли
осуществлялис
ими изменения
(амизил) уси
центрации вни
В исследов
была обнаруж
ющих холинол
Обусловлен
доз применяем
авторов, исслед
и животных. Та
1958) в наблю
после внутрим
пало улучшен
большого объе
шая большой
жалась.
Остфельд,
же в наблюде
7*

какие наблюдались при передозировке атропина (Грюнталь — Grunthal, 1945, 1946; Шваб и Лейх — Schwab a. Leigh, 1949; Дошей и Констебл — Deshay a. Constable, 1954; Е. П. Успенская, 1954; А. Р. Лужис, 1955; Брейдж — Brage, 1956; Н. Н. Аносов, 1957; Н. М. Давидовский, 1957; Куллумбино, Мак-Кин, Криси — Cullumbino, McKeen, Creasey, 1955, и др).

М. Я. Михельсон со своими сотрудниками (М. Я. Михельсон, Е. К. Рожкова и Н. В. Саватеев, 1954) провели специальные исследования на 11 здоровых субъектах с определением влияния пентафена в различных дозах на высшую нервную деятельность. Наблюдения показали, что через 10—15 мин после подкожного введения пентафена в дозе 3—4 мг/кг наступали резкие изменения в состоянии и поведении испытуемых. На высоте действия препарата испытуемые говорили совершенно невнятно, не могли что-либо запомнить, теряли способность отвечать на простые вопросы. Координация движений была нарушена, иногда возникали зрительные галлюцинации.

Изменения в. н. д. здоровых людей после введения пентафена должны быть отнесены за счет блокады холинергической передачи нервных импульсов в ц. н. с., поскольку эти изменения в. н. д. могли быть устранены с помощью прозерина (0,02 мг/кг).

Якобсеном и его сотрудниками (Якобсен, 1955, 1957; Ларсен — Larsen, 1955; Гесс и Якобсен, 1957) было установлено, что после подкожного введения бенактизина (амизила) в дозах 5—6 мг время реакции здорового испытуемого удлинялось на 45%, количество ошибок возрастало. Ошибочные действия осуществлялись быстрее. По мнению этих авторов, отмеченные ими изменения в. н. д. свидетельствуют о том, что бенактизин (амизил) усиливает нормальную тенденцию человека к концентрации внимания на каком-либо одном раздражителе.

В исследованиях на людях, как и в опытах на животных, была обнаружена двойственность влияния центральнодействующих холинолитиков на в. н. д.

Обусловленность характера изменений в. н. д. от величин доз применяемых веществ можно видеть из данных некоторых авторов, исследовавших влияние атропина на в. н. д. человека и животных. Так, например, Каллауэй и Банд (Callaway, Band, 1958) в наблюдениях на 28 здоровых людях отметили, что после внутримышечного введения атропина в дозе 2 мг наступало улучшение качества выполняемых тестов, требующих большого объема внимания. Работоспособность же, требующая большой концентрации внимания, при этом заметно снижалась.

Остфельд, Махн, Унна (Ostfeld, Machne, Unna, 1960) также в наблюдениях на здоровых людях заметили, что после

назначения им 10 мг атропина наступало ухудшение запоминания и концентрации внимания.

Учитывая, что блокирующее влияние атропина на ц. н. с. в несколько раз слабее по сравнению с таким холинолитиком, как бенактизин (амизил), становится понятным, почему последний уже в дозе 4—5 мг вызывает нарушение в. н. д. здоровых людей. По данным Якобсена (1958, 1959), Лоренс и Понд (Laugence a. Pond, 1958), у пациентов, принявших внутрь 4—5 мг бенактизина (амизила) снижался самоконтроль, нарушалась направленность внимания, повышалась частота ошибок, увеличивалось время реакций. Авторы не рекомендуют назначать бенактизин деловым людям «ибо это может помешать выполнять работу и может поставить их в смешное положение вследствие возникшей забывчивости».

В литературе имеются сообщения о том, что после приема внутрь бенактизина (амизила) в больших дозах (50—200 мг) у людей возникали психомоторные возбуждения и галлюцинации (Гроф, Войтеховский — Grof, Vojtechovsky, 1958; Войтеховский, Витек, Ришанек, Булташова — Vojtechovsky, Vitek, Ryšánek, Bultašova, 1958; Войтеховский, 1958).

По данным же Александера (1958) бенактизин (амизил) усиливал генерализацию возбуждения.

Катанзаро (Catanzaro, 1958) наблюдал замедление умственной работоспособности у 30 больных, принявших бенактизин (амизил). Одновременно было отмечено уменьшение реактивности больных на внешние раздражения аффективного характера.

В 1959 г. нами было изучено влияние 4 центральных холинолитиков — метамизила, амизила, метилдифацила и спазмолитина на умственную работоспособность здоровых людей (П. П. Денисенко, 1960з). Наблюдения с двойным контролем были проведены на 60 юношах-добровольцах 18—20 лет. Препараты принимали внутрь в дозах 0,1; 0,5; 1; 5; 10 мг.

В день испытаний юноши выполняли два одинаковых по объему и сложности задания: требовалось решить в уме по 15 задач на четыре арифметические действия с одно- и двусложными числами. Условия задач были заранее написаны на листах бумаги, лежащих на столе. После выполнения первой части задания испытуемые принимали внутрь капсулу с неизвестным им веществом и через 30 мин после этого выполняли вторую часть задания. Учитывалось время, затраченное каждым на выполнение задания до и после приема внутрь вещества, количество и характер допущенных ошибок и состояние индивидуума. Влияние веществ на высшую нервную деятельность определяли по изменению этих показателей.

В качестве контроля были проведены также дополнительные наблюдения с проверкой скорости и качества выполнения

Контроль
Доза 0,1 мг
Контроль
Доза 0,5 мг
Контроль
Доза 1,0 мг
Контроль
Доза 5,0 мг
Контроль
Доза 10,0 мг
Контроль
Платцебо

При м
действия);

Прием пре
субъективных
большин доз
после М-холин
Несколько
зила, зайти
в мышцах ни
можность со
действий и т
недолго — от
ствий

Препараты
вали полное
возбуждение
(самонаблю

подобных задач без применения каких-либо веществ, а также с применением плацебо.

Результаты этих наблюдений приведены в табл. 16, где показано среднее время, затраченное на решение задач 15 испытуемыми и суммарное количество ошибок, допущенных в данной группе.

Таблица 16

Средние данные изменения умственной работоспособности людей под влиянием центральных холинолитиков

	Метамизил			Амизил			Метилдифа- цил			Спазмолитин		
	время в мин	ошибки		время в мин	ошибки		время в мин	ошибки		время в мин	ошибки	
		а	б		а	б		а	б		а	б
Контроль	4,8	5	23	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Доза 0,1 мг	4,0	2	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль	4,7	6	28	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Доза 0,5 мг	4,0	3	17	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль	4,86	4	30	5,66	6	24	5,7	6	26	5,6	10	27
Доза 1,0 мг	6,87	5	49	5,66	6	25	4,7	4	14	3,66	10	12
Контроль	4,86	3	27	5,33	6	24	5,47	3	26	5,5	5	32
Доза 5,0 мг	7,2	6	66	6,88	6	40	6,33	3	36	5,6	5	33
Контроль	4,5	3	34	5,3	4	20	5,66	3	24	5,6	5	31
Доза 10,0 мг	12,5	10	100	11	8	56	9,6	7	52	8,1	9	42
Контроль	4,8	6	24	5,7	5	23	5,6	4	25	—	—	—
Плацебо	4,7	5	30	5,6	5	24	5,7	4	26	—	—	—

Примечание: а — ошибки логические (нарушение порядка действия); б — ошибки вычисления.

Прием препаратов в дозах до 5 мг не вызывал каких-либо субъективных ощущений. Последние возникали только после больших доз центральных холинолитиков, в первую очередь после М-холинолитиков.

Несколько человек, принявших по 10 мг амизила и метамизила, заявили, что они испытывают чувство слабости, особенно в мышцах нижних конечностей, легкое головокружение, невозможность сосредоточиться, трудность в определении порядка действий и т. д. Такие субъективные ощущения продолжались недолго — от 20 до 80 мин и исчезали без каких-либо последствий.

Препараты амизил и метамизил в дозе 25 мг внутрь вызывали полное нарушение в. н. д., характерное психомоторное возбуждение вплоть до нарушения восприятия внешнего мира (самонаблюдение).

Обнаруженное в проведенных исследованиях качественно различное влияние сложных эфиров на в. н. д. здоровых людей — от усиления умственной работоспособности до торможения и полного нарушения в. н. д. с возбуждением и галлюцинациями — могло быть обусловлено несколькими причинами.

Первое, о чем можно предположить, это различная функциональная значимость холинореактивных синаптических систем в головном мозгу вообще и пространственное их разграничение в частности (О. Г. Баклаваджян, 1962). Второе — различная чувствительность к блокирующим агентам не только М- и Н-, но и среди М-холинореактивных систем.

Выключение отдельных групп синапсов, вероятно, по-разному сказывается на деятельности мозга. Легкая степень блокады синаптических систем структурных образований, оказывающих тормозные влияния на кору мозга, а также уменьшение активирующих влияний ретикулярной формации на кору, обычно возникающих при внешних раздражениях, способствует, очевидно, большей концентрации внимания на выполняемой работе. С увеличением доз возрастает число выключенных из функциональной деятельности синаптических систем, что приводит уже к нарушению интегративной способности ц. н. с., в данном случае к затруднению выполнения заданий — счет чисел в уме.

Таким образом, исследования различных авторов центрального холинолитического действия пентафена, тропацина, метамизила, амизила, атропина, спазмолитина, дифазина, арпенала и других сложных эфиров ароматических кислот и аминокислот методом условных рефлексов показали, что все эти вещества способны в определенной степени изменять высшую нервную и условнорефлекторную деятельность животных и человека.

Характер и выраженность этих изменений зависят, очевидно, от специфических свойств (от особенностей холинолитического действия) самого вещества, величины примененной дозы, от степени участия в функциональной деятельности, точнее, в осуществлении данного вида деятельности, определенных холинергических синаптических образований, пространственно и биохимически неоднородных и по-разному реагирующих на вводимые извне агенты.

Главный вывод, вытекающий из результатов исследований с использованием сложных эфиров, это несомненная центральная холинолитическая природа их эффектов. Неодинаковая степень изменений условнорефлекторной деятельности после употребления нескольких веществ в одинаковых дозах обусловлена, очевидно, различием в силе центрального холинолитического действия этих веществ.

Гораздо труднее дать физиологическое обоснование установленным фактам качественного различия эффектов применения одного и того же вещества: усиления в. н. д. после малых доз, например, амизила и нарушения (угнетение) после больших доз препарата, и, наконец, полное расстройство в. н. д. с психомоторным возбуждением после введения в организм очень больших доз того же амизила (бенактизина).

Объяснить такое изменение эффектов с повышением доз амизила можно, если допустить наличие в ц. н. с. проводящих систем, передающих тормозные и возбуждающие импульсы.

Необходимо еще допустить, что даже среди однородных холинореактивных систем имеется различие в чувствительности к блокирующим агентам.

Допуская две таких возможности, можно предполагать, что наблюдаемые нами и другими авторами феномены усиления, а с повышением доз — угнетение в. н. д. под влиянием сложных эфиров типа амизила обусловлено выключением некоторой части синаптических систем коры, передающих главным образом тормозные импульсы. В таких условиях возникает временное преобладание Н-холинореактивных и других систем, что и проявляется в ускорении протекания условнорефлекторных реакций.

Факт блокирования М-холинореактивных систем восходящей активирующей системы ретикулярной формации (Ринальди и Химвич, 1955; П. П. Денисенко, 1960б, 1961д; Р. Ю. Ильюченко и Машковский, 1961; Р. Ю. Ильюченко и Р. У. Островская, 1961) может быть использован для объяснения феномена усиления работоспособности после холинолитиков. Последнее, возможно, обусловлено значительным угнетением ориентировочной реакции за счет уменьшения проведения импульсов по активирующей системе ретикулярной формации ствола мозга (П. П. Денисенко, 1962к). Это и является, вероятно, причиной наблюдавшегося рядом авторов усиления условнорефлекторной деятельности после применения М-холинолитиков (Каллауэй, Банд, 1958; Остфельд, Махне, Унна, 1960; Ларсен, 1955; П. П. Денисенко, 1958, 1961е).

После введения в организм М- или Н-холинолитика в больших дозах блокада значительной части холинергических систем безусловно должна отрицательно сказаться на функциональной деятельности мозга. Это создает полное нарушение проведения импульсов в одних синапсах при сохранении проводимости в других холинергических и нехолинергических системах. Такая дезинтеграция передачи нервных импульсов в холинергических синаптических системах уже сама по себе может обусловить значительные нарушения в. н. д. человека и животных. Кроме того, блокада передачи нервных импульсов в холинергических синапсах создает относительное преобладание

адренергических систем. Все это вместе взятое и может обусловить ту специфичность нарушений в. н. д., которая наблюдается при применении, например, атропина в больших дозах. Эти нарушения могут быть устранены или частично нивелированы стимулированием адренореактивных систем (М. Н. Линючев, Н. Я. Лукомская, М. Я. Михельсон, Н. В. Саватеев и Е. Л. Щелкунов, 1960; Г. Е. Григорян, 1961).

Такое активирующее действие адреномиметиков становится понятным, если признать за частью адренергических систем мозга роль субстратов, осуществляющих адаптационно-трофические влияния на холинергические синаптические системы. Стимуляция адренергической системы, в особенности ретикулярной формации мозга, возможно, повышает функцию заторможенных холинергических нейронов. Это предположение подкрепляется тем, что на фоне блокады холинергических систем можно получить отчетливое возбуждение мозга в электроэнцефалографическом выражении (П. П. Денисенко, 1960е, 1961д, ж; Р. И. Ильюченко и Р. У. Островская, 1961; Р. Ю. Ильюченко и М. Д. Машковский, 1961). По данным М. И. Линючева, Н. Я. Лукомской и М. Я. Михельсона (1961), эфедрин лучше устранял угнетающее влияние пентафена (10 мг/кг), чем амизила (1,5 мг/кг). Пентафен, как известно, меньше блокирует элементы ретикулярной формации. Эти данные могут служить подтверждением ранее выдвинутого нами предположения.

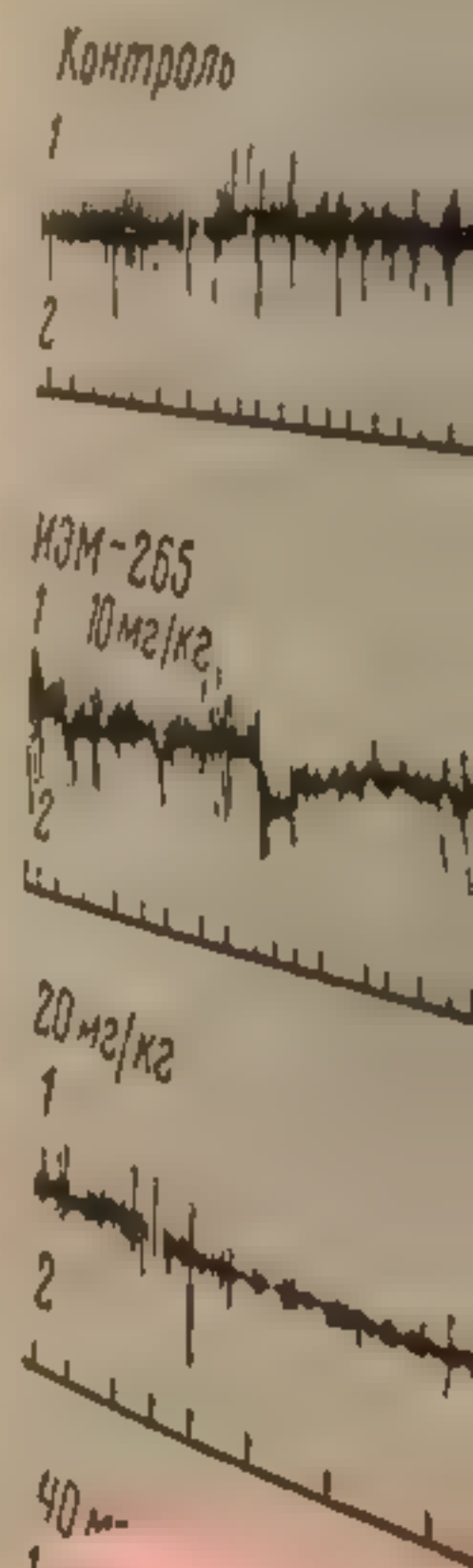
Результаты многочисленных исследований влияния центрально-действующих холинолитиков на в. н. д. человека и животных не только дают новые подтверждения правомерности термина «центральные холинолитики», но являются (и это главное) экспериментальным обоснованием для применения таких веществ в клинике для восстановления нормальных или устойчивых межцентральных отношений, нарушенных вследствие гиперфункции отдельных систем или образований мозга.

ИЗМЕНЕНИЯ ОРИЕНТИРОВОЧНОЙ РЕАКЦИИ (ОР) И ЭМОЦИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ

Образование и осуществление условных рефлексов проходит, как известно, с непосредственным участием ориентировочной реакции и эмоциональных сдвигов (И. П. Павлов, 1927; П. К. Анохин, 1958, 1959; Д. А. Бирюков, 1958, и др.). Собственные наблюдения, а также литературные данные свидетельствуют о том, что выраженность влияния некоторых холинолитиков на условнорефлекторную деятельность животных во многих случаях зависит от эмоционального состояния животных.

Для изучения
мы избрали пе
компонента пе
рюков. 1958;
ного компонен
ческой активн
Двигательну
альной установ
лученные данн
Выраженнос
зависела как
бенностей дейс
тивных доз на
(мг/кг внутриб

Мета
Амиз
ИЭМ-
Тропа
Пента
Спазм



Ри
ко
на сра

Для изучения влияния фармакологических агентов на ОР мы избрали две методики: регистрацию сенсорно-моторного компонента первой фазы ОР-рефлекса на новизну (Д. А. Бирюков, 1958; Е. Ф. Полежаев, 1959) и регистрацию вегетативного компонента (дыхания), а также изменений биоэлектрической активности мозга.

Двигательную активность мышей регистрировали на специальной установке, что позволило статистически обработать полученные данные (П. П. Денисенко, 1960ж, 1962з).

Выраженность угнетающего влияния холинолитиков на ОР зависела как от величины применяемой дозы, так и от особенностей действия самих веществ (рис. 35). Величины эффективных доз наиболее активных соединений были следующими (мг/кг внутривбрюшинно):

	ED_{10}	ED_{50}	ED_{94}
Метамизил	1,0	3,0	5,0
Амизил и ИЭМ-112	1,0	5,0	10,0
ИЭМ-23 и ИЭМ-111	2,0	7,0	15,0
Тропагин, апрофен, ИЭМ-30	5,0	10,0	20,0
Пентафен, метилдифацил .	10,0	15,0	30,0—25,0
Спазмолитин	15,0	25,0	40,0

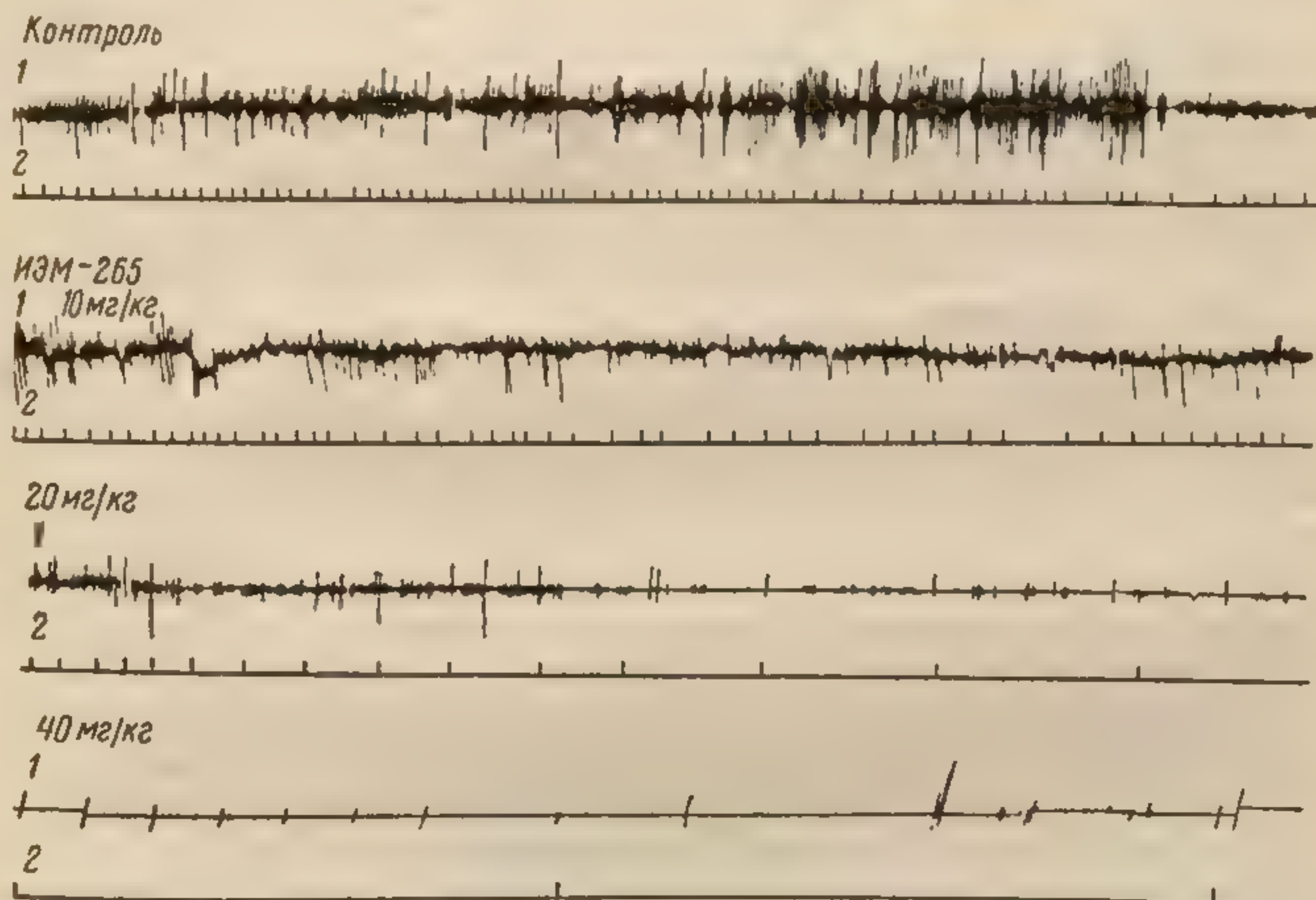


Рис. 35. Зависимость выраженности угнетающего влияния центрального холинолитика метилдифацила (ИЭМ-265) от величины применяемых доз на ориентировочную реакцию (опыты на мышах после внутривбрюшинного введения метилдифацила).

1 — актограмма; 2 — единицы интенсивности движений.

А. М. Кац (1962) в опытах на мышах по нашей методике установил, что амизил и его тиоаналог (тиоэстер-22) отчетливо угнетали ОР у мышей, причем действие тиоэстера-22 было значительно сильнее амизила.

При объяснении всех этих феноменов первое, что необходимо признать, — это центральный механизм влияния сложных эфиров типа амизила, спазмолитина на ОР. Последнее вытекает не только из того, что сама ОР суть определенное проявление деятельности ц. н. с., но также из данных опытов с применением холинолитиков заведомо периферического действия — гексония, четвертичных аналогов метамизила, метилдифацила, практически не изменявших ОР у мышей и кроликов.

Снижение ОР у мышей нельзя также объяснить угнетением двигательной активности животных. В применяемых нами дозах сложные эфиры не только не угнетали, но иногда даже усиливали двигательную активность животных. О таком эффекте свидетельствуют также данные Гарриса (Harris, 1961) и др.

В опытах на мышах мы имели возможность наблюдать главным образом первую фазу ОР, а именно рефлекс на новизну. Последний, как известно, протекает самостоятельно и постепенно угасает. Наши опыты показали, что этот рефлекс подавлялся в большей степени (от меньших доз) веществами с преимущественно М-холинолитическими свойствами. Эффективность амизила, метамизила, ИЭМ-112, ИЭМ-111 и других соединений была в 5—10 раз большей по сравнению с действием пентафена, спазмолитина, тифена, оказывающих, как известно, блокирующее влияние в первую очередь на Н-холинореактивные системы.

Этот факт позволяет сделать предположение, что М-холинергические системы мозга, очевидно, играют большую роль в осуществлении ОР, поскольку снижение ОР наступало скорее при блокировании М-, нежели Н-холинергических систем. Возможно также, что такой эффект обусловлен пространственной разграниченностью этих систем и различной ролью морфологических образований мозга, принимающих участие в формировании ОР.

Некоторое подтверждение такому предположению можно видеть в данных наших опытов с определением скорости угасания ОР у мышей и изменения ОР у кроликов после введения сложных эфиров различного типа действия.

В опытах на мышах с употреблением веществ в таких дозах, когда подавление ОР было только частичным, постоянно наблюдали отчетливое различие в скорости угасания ОР. Так, после применения метамизила, амизила в дозах 2 мг/кг ОР угасала скорее, чем в контроле, в то время как в опытах с применением пентафена, спазмолитина, тифена и других в до-

зах 2—5 мг/кг угасание ОР наступало только к 50—60 мин, т. е. позже, чем в контрольных опытах.

По данным Д. П. Матюшкина (1956), Е. Н. Соколова (1958) и других, у бескорковых животных ОР угасает значительно медленнее, чем у нормальных животных. Если принять во внимание важную роль активирующей системы ретикулярной формации в формировании ОР, а также роль коры в угашении ОР, то можно предположить, что ускорение угасания ОР после введения М-холинолитиков обусловлено блокадой специфических систем сетевидного образования и уменьшением активирующего влияния на кору. Большая же продолжительность ОР (замедление угасания) после Н-холинолитиков, возможно, обусловлена блокадой холинергических синапсов преимущественно коры или таламической системы мозга и уменьшением вследствие этого тормозных взаимовлияний. Замедленное угасание ОР в таких случаях, возможно, обусловлено уменьшением способности переключения с одного на другой вид деятельности ц. н. с.

При различных частотах и характере раздражений возникают неодинаковые сдвиги в биоэлектрической активности мозга, изменения могут быть генерализованные или локализованные, что обусловлено степенью участия в ОР стволового и таламического отдела сетевидного образования (Е. Н. Соколов, 1958). В опытах на кроликах с регистрацией биоэлектрической активности коры, ретикулярной формации среднего мозга и дыхания при световых и звуковых раздражениях нами было обнаружено, что степень угнетения ОР после введения центральных холинолитиков отчетливо зависела от выраженности их блокирующего влияния на синапсы сетевидного образования.

М-холинолитики (метамизил, амизил) предупреждали возникновение реакции десинхронизации на ЭЭГ и учащения дыхания в дозе 1—2 мг/кг, в то время как Н-холинолитики (пентафен, спазмолитин) оказывали такой эффект только в дозах 5—10 мг/кг (рис. 36).

Эти данные позволяют заключить, что выраженность угнетающего влияния сложных эфиров на ОР в значительной мере обусловлена их способностью блокировать холинергические синапсы ретикулярной формации.

Отсутствие изменений на ЭЭГ при ОР у кроликов после применения центральных холинолитиков не является результатом угасания ОР, а возникает вследствие активного подавления этой реакции. В пользу такого предположения свидетельствуют не только данные о восстановлении ОР после того, как действие препаратов проходило, но также известные факты устойчивости ЭЭГ компонента ОР. По данным Т. М. Загорюлько и Т. Н. Соллертинской (1958), электрофизиологический

показатель ОР (изменения биоэлектрической активности мозга) исчезал при угасании ОР после угасания двигательного, сердечного и дыхательного компонентов.

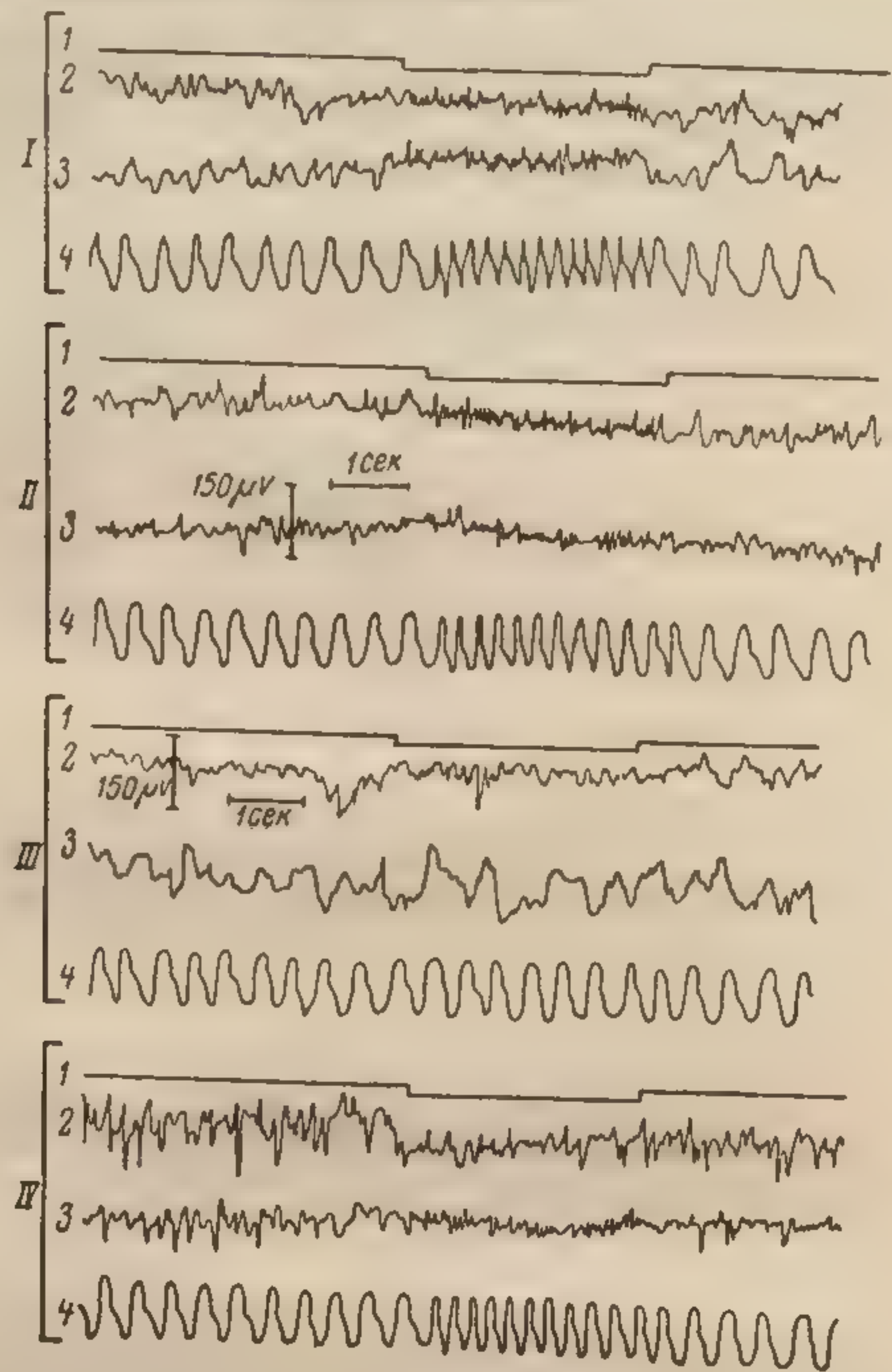


Рис. 36. Различия в угнетающем влиянии на ориентировочную реакцию кроликов веществ М- и Н-холинергического действия.

I—II — норма (контроль); III — изменение ориентировочной реакции после внутривенного введения метамизила в дозе 1 мг/кг; IV — ориентировочная реакция кролика после применения пентафена в дозе 3 мг/кг.
1 — отметка звукового раздражения; 2 — ЭЭГ; 3 — электрограмма ретикулярной формации среднего мозга; 4 — запись дыхания.

Ориентировочная реакция (ОР), как известно, протекает с изменениями в эмоциональной сфере человека и животных. Взаимобусловленность этих двух сторон жизнедеятельности организма особенно отчетливо проявляется в изменениях вегетативных компонентов ориентировочной реакции и эмоцио-

нального возбуждения, в частности в сдвигах в дыхательной и сердечно-сосудистой системах.

Угнетающее влияние холинолитиков на вегетативные компоненты было обнаружено нами и в опытах с изучением эмоциональной возбудимости животных. Такое «совпадение» фармакологических эффектов, нам кажется, не является случайным, а скорее всего есть проявление определенных закономерностей, характеризующих, с одной стороны, фармакологическую активность веществ, а с другой стороны, еще раз подтверждающих тесную связь, единство физиологических механизмов ОР и эмоционального возбуждения. Ориентировочная реакция постоянно протекает на определенном эмоциональном фоне. В первую фазу ОР (рефлекс на новизну) могут возникать отрицательные эмоции, например страх. Подавление таких эмоций предопределяет уменьшение или снижение выраженности ОР, а значит, размеры и скорость переключения организма на новый вид деятельности. В этой сложной реакции играют роль и нервные, и гуморальные регуляторные механизмы.

Именно подавлением отрицательных эмоциональных возбуждений и уменьшением ОР мы склонны объяснить усиливающее влияние сложных эфиров типа бенактизина (амизила) на условнорефлекторную деятельность животных при включении в ходе опыта дополнительных раздражителей.

По данным Якобсена и Скаарупа (1955), бенактизин (амизил) в дозе 1—1,5 мг подкожно нормализовал поведение кошек, нарушенное внезапным раздражением струей воздуха во время условнорефлекторной положительной реакции.

При раздражении электрическим током крыс, находящихся в клетке, не позволяющей избежать удара током, у животных возникало выраженное напряженное состояние. Предварительное введение бенактизина (амизила) уменьшало напряженность животных, в то время как гиперактивность их, возникавшая в ответ на электрическое раздражение, оставалась прежней или даже возрастала. Повышение двигательной активности животных, возможно, обусловлено влиянием самого препарата (Ларсен, 1955).

Сакра, Рейс, Мак-Колл (Sagra, Rice, McColl, 1957) изучали реакцию кошек на раздражение их электрическим током в момент нападения на мышей. В норме нанесения болевого раздражения сразу же тормозило рефлекс «нападения» или «охоты». После введения бенактизина (амизила) кошки нападали на мышей даже при повторных раздражениях электрическим током. После трехкратного применения бенактизина (за 15 мин до опыта) чувствительность кошек к электрическому раздражению снизилась: при 2,5 мг/кг — на 35%, при 5 мг/кг — на 75, при 10 мг/кг — на 100%. Для сравнения был испытан

мепробамат, который в дозе 20 мг/кг уменьшил чувствительность животных к болевым раздражениям на 55%.

Трипод, Студер и Мейер (Tripod, Studer, Meier, 1957) в опытах на мышах и крысах не наблюдали после введения бенактизина отчетливого уменьшения реакции страха, вызываемого звуковым раздражением, но отметили полное предупреждение судорог, вызываемых звуком.

Де Каро, Мулас (De Caro, Mulas, 1958), Стоун (Stone, 1960) Уайт, Ройеджи (White, Royaju, 1960) и другие показали, что атропин, скополамин и бенактизин могут уменьшать реакцию кроликов на внешние (звуковые) и ноцицептивные раздражения.

Отчетливое депримирующее влияние бенактизина (амизила) на некоторые эмоции, наряду с выявленной способностью его блокировать холинергические системы ретикулярной формации (Ринальди и Химвич, 1955; П. П. Денисенко, 1960б; Р. Ю. Ильюченко, 1960), позволяет признать правомерность выводов, сделанных некоторыми исследователями (Мендель, Бах, 1958, и др.), что деятельность ретикулярной формации продолговатого мозга связана не только с дыханием, сосудистыми реакциями и спинальными рефлексам, но также и с эмоциональной стороной в. н. д.

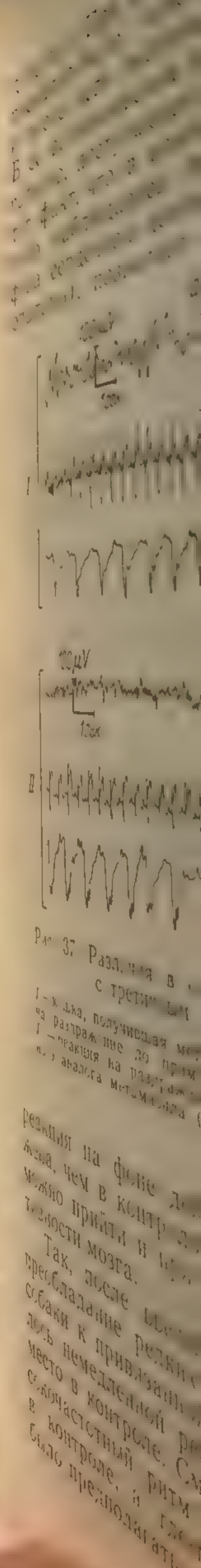
В опытах на кошках нами был использован межвидовой антагонизм между кошкой и собакой (П. П. Денисенко, 1960и, 1961г). У привязанных к станку ненаркотизированных кошек в присутствии собаки (обнюхивание в течение 5 мин, лай и т. п.) возникала бурная двигательная реакция, резкие изменения биоэлектрической активности мозга, аритмия, тахикардия, учащение дыхания, часто непроизвольная дефекация и мочеиспускание.

Эти реакции были слабо выражены или не возникали вовсе в случаях, если предварительно кошкам вводили внутрибрюшинно метамизил, амизил в дозах 3—5 мг/кг, спазмолитин, пентафен в дозах 5—10 мг/кг.

Восстановление исходного уровня сердечной деятельности и дыхания после эмоционального возбуждения у животных, получивших холинолитики, наступило в 2—3 раза быстрее по сравнению с контролем.

Среди применявшихся в этих опытах веществ наиболее сильное транквилизирующее влияние оказывали метамизил и амизил; спазмолитин проявлял самое слабое предупреждающее действие.

В опытах с применением четвертичных аналогов метамизила и метилдифацила не было отмечено отчетливого защитного эффекта этих веществ на эмоциональную возбудимость (рис. 37), что позволяет рассматривать эффекты третичных соединений как проявление их центрального холинолитического



действия. При эмоциональном возбуждении у кошек, вероятно, превалировало чувство страха. Во время «раздражения» и после него постоянно наблюдалась аритмия и тахикардия. В ее возникновении нельзя отрицать участие эндогенных симпатиков, поступающих в кровь во время возбуждения. Однако тот факт, что в опытах с применением холинолитиков постоянно наблюдалось более быстрое восстановление исходного фона сердечной деятельности (по сравнению с контрольными опытами), позволяет предположить, что сама эмоциональная

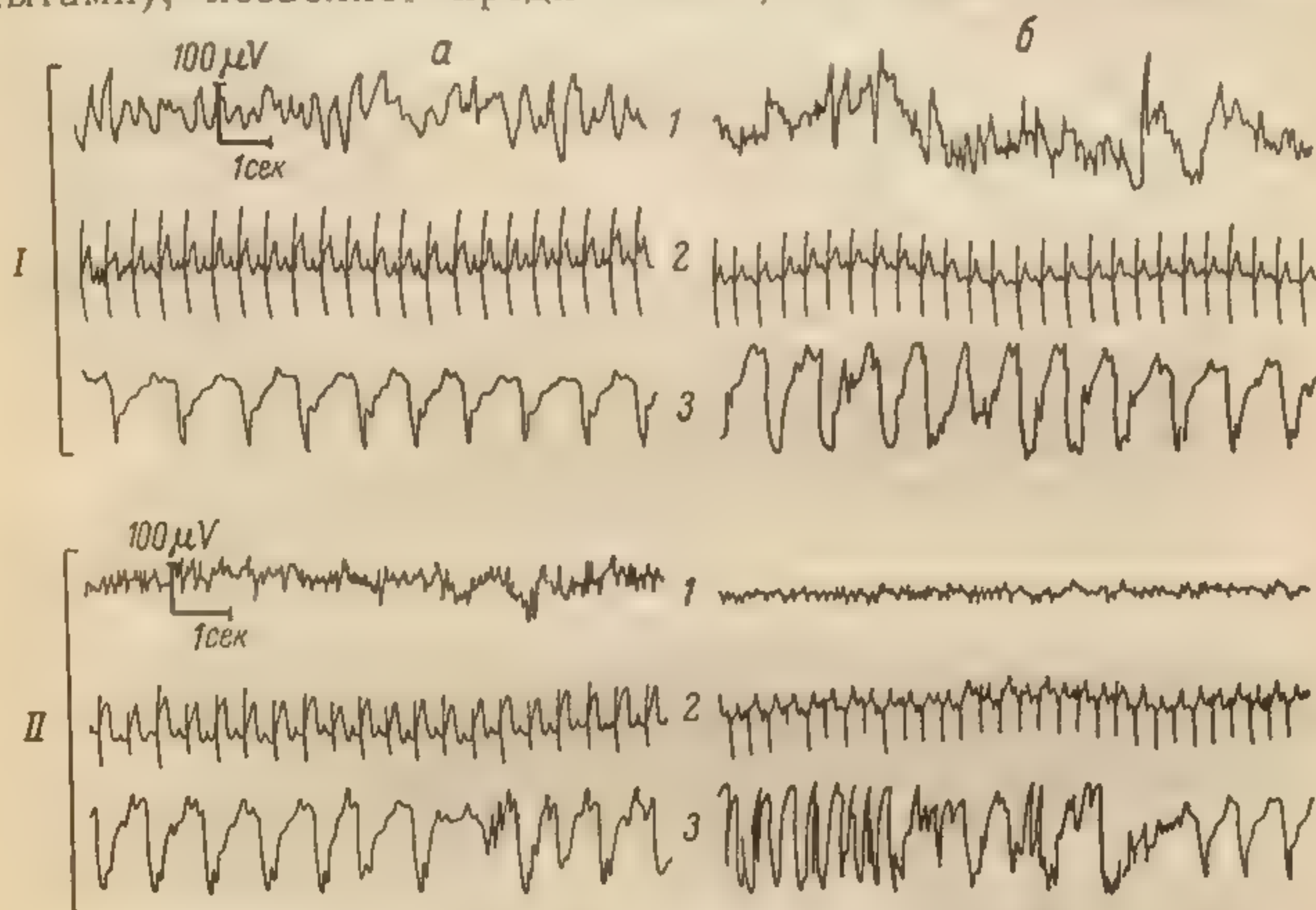


Рис. 37. Различия в силе транквилизирующего действия соединений с третичным и четвертичным азотом в молекуле.

I — кошка, получившая метамизил в дозе 5 мг/кг внутривенно: а — реакция на раздражение до применения препарата; б — после применения препарата. II — реакция на раздражение у кошки до (а) и после (б) введения четвертичного аналога метамизила (ИЭМ-353) в дозе 10 мг/кг внутривенно; 1 — ЭЭГ; 2 — ЭКГ; 3 — дыхание

реакция на фоне действия холинолитиков была менее выражена, чем в контрольных наблюдениях. К такому заключению можно прийти и при анализе изменений биоэлектрической активности мозга.

Так, после введения холинолитиков на ЭЭГ отмечалось преобладание редких высокоамплитудных волн. Приближение собаки к привязанной кошке в этих условиях не сопровождалось немедленной реакцией пробуждения на ЭЭГ, что имело место в контроле. Смена потенциалов на низковольтный и высокочастотный ритм происходила не в первые секунды, как в контроле, а где-то в середине первой минуты. Можно было предполагать, что такое «запаздывание» обусловлено или

повышением порога возбудимости и торможением проведения нервных импульсов в ц. н. с., или же угнетением возбуждения и уменьшением вегетативных компонентов эмоциональной реакции на раздражение, в частности уменьшением выхода адреналина в кровь.

Поскольку амизил, метамизил, ИЭМ-112 и другие сложные эфиры не блокировали холинергические системы надпочечников, но сильнее других угнетали эмоциональную реакцию у кошек, то этот эффект следует отнести целиком за счет их центрального холинолитического действия. Уменьшение активирующего влияния ретикулярной формации и нарушение передачи нервных импульсов в других звеньях ц. н. с. в комплексе обеспечивали меньший сдвиг вегетативных реакций. Более поздняя реакция десинхронизации на ЭЭГ именно и обусловлена нарушением нервной передачи импульсов, так как возбуждающее влияние симпатиков (как это было показано нами и другими авторами) на фоне блокады центральных холинергических систем сохраняется полностью (П. П. Денисенко, 1961ж; Р. Ю. Ильюченко и М. Д. Машковский, 1961).

Эпилептиформные припадки у крыс и мышей, возникающие при сильном звуковом раздражении, можно рассматривать как крайнее проявление эмоционального возбуждения (затянувшаяся первая фаза ориентировочной реакции, протекающей по принципу исключительности, т. е. подчинению всей прежней деятельности организма новой, возникающей реакции).

Ведущая роль в возникновении таких припадков принадлежит, очевидно, нижнему отделу ствола мозга, где заканчивается первый нейрон слухового пути (слуховые ядра продолговатого мозга).

По данным Трипода, Студера, Мейера (1957), Бушнел Р., Леманна, Бушнел М. (Busnell R., Lehmann, Busnell M., 1958) и других, атропин и бенактизин (амизил) предупреждали возникновение судорог при раздражении звуком.

В литературе имеются сведения о влиянии бенактизина (амизила) и сходных с ним сложных эфиров на другой вид эмоций, а именно на агрессивность и ярость.

Якобсен и Зонне (1955а, б) установили, что признаки ярости у крыс, возникшие при электрическом раздражении животных (напряженность, взъерошенность, изгиб позвоночника и хвоста), в норме исчезали очень медленно. После инъекции бенактизина (амизила) в дозах, составляющих $1/300$ — $1/3$ смертельных доз, признаки ярости исчезали очень быстро, поведение и состояние животных нормализовалось.

Подобное же наблюдение было сделано Маршалом и Шлагом (1958), отметившими, что после введения 8 мг/кг бенактизина у крыс на $1/3$ быстрее осуществлялись условные рефлексy

избегания удара электрическим током и полностью исчезали признаки напряженности и ярости.

Янсен, Ягенау, Нимегерс (Janssen, Jageneau, Niemegeers, 1960) нашли, что скополамин, атропин и бенактин (амизил) в дозах, вызывающих мидрназ, могут угнетать агрессивность и нормализовать поведение животных.

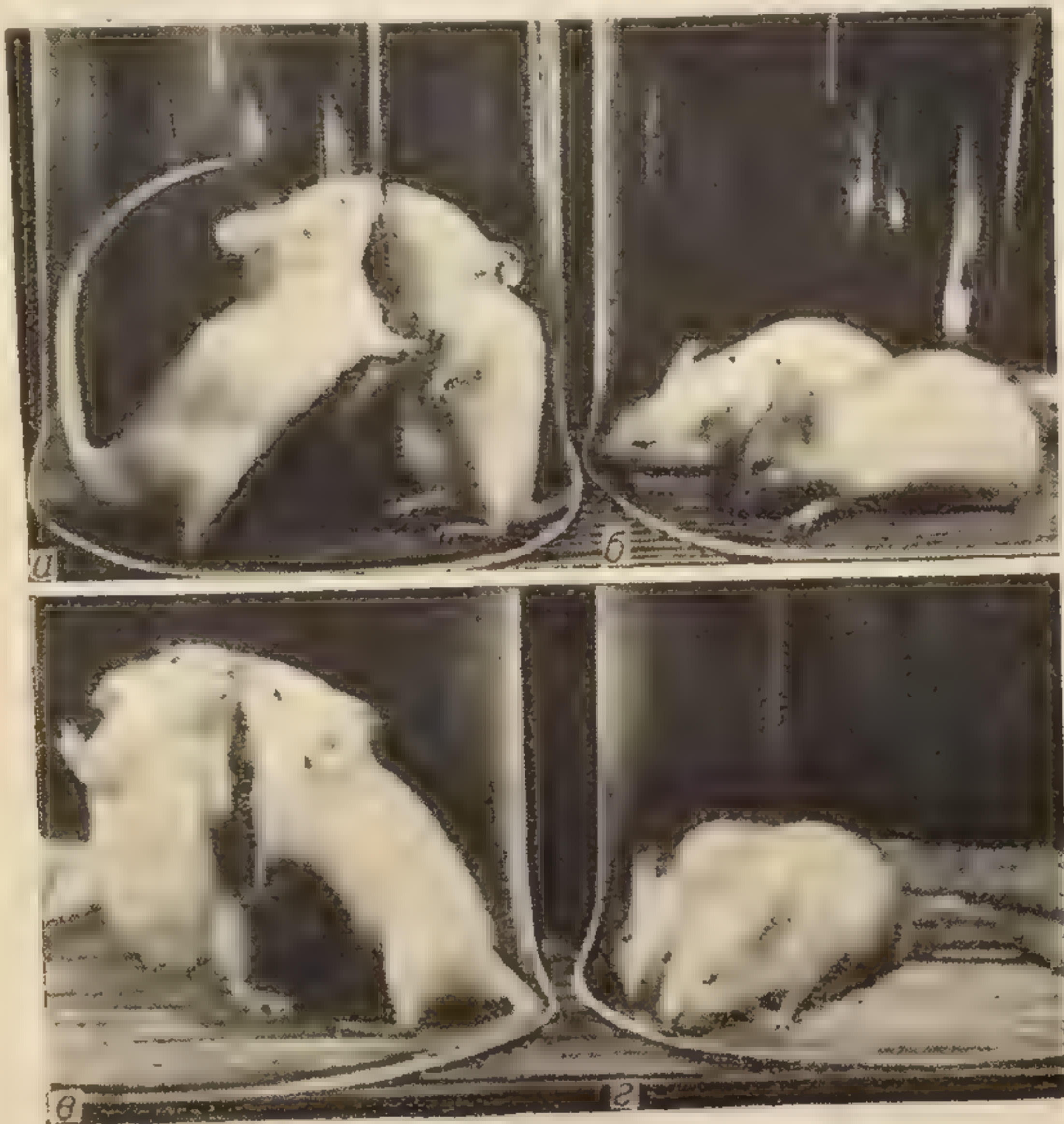


Рис. 38. Успокаивающее влияние центральных холинолитиков при экспериментально вызванной «агрессивности и ярости» у мышей.

Контрольные (а, в) и подопытные (б, г) мыши сидят под воронками на одном общем металлическом щитке, на который подается прерывистый переменный ток. Препараты вводились внутрибрюшинно: б — метамизил в дозе 5 мг/кг; г — пентафен (20 мг/кг).

Мы поставили большую серию опытов на мышах с целью определить в сравнительном плане влияние центральных холинолитиков на такой вид эмоций (П. П. Денисенко, 1961г, 1962в).

Прерывистое раздражение электрическим током двух мышей, помещенных под воронку, вызывало у них состояние возбуждения, агрессивности, ярости. Животные становились возбужденными, совершали прыжки, поднимались на задние

лапки, набрасывались друг на друга, кусали друг друга, а при повторных раздражениях приходили в сильнейшую ярость, принимали характерную позу (рис. 38) и могли в течение многих минут сохранять ее. Дополнительное раздражение (включение тока на несколько секунд) вновь приводило их в агрессивное состояние (Tedeschi R., Tedeschi D., Cook, Mattis, Fellows, 1959).

Животные, которым за 10—20 мин до раздражения был введен один из холинолитиков (см. рис. 38 б, г), обычно мирно находились по соседству, и хотя и реагировали на раздражение током (передвигались по клетке), однако их реакция резко отличалась от реакции подопытных животных. Агрессивное состояние, вызванное нанесением болевого раздражения, удавалось полностью устранять введением одного из центральных холинолитиков, в то время как в контроле состояние напряжения и ярости можно было поддерживать у животных весьма продолжительное время.

Проведенные наблюдения позволили выявить оптимальные эффективные дозы веществ, предупреждающих возникновение состояния агрессивности и ярости у мышей. Эти данные приведены в табл. 17.

Таблица 17

Оптимальные дозы веществ, предупреждающих эмоциональное возбуждение у мышей

Препарат	Дозы в мг/кг внутривенно	Эффект прерывистого раздражения электрическим током (10 в, в течение 10 мин, число случаев из 10 наблюдений)		
		полное отсутствие агрессивности	уменьшение эмоциональной возбудимости	поведение животных не отличается от контрольных
Метамизил	3	7	3	0
Амизил	5	8	2	0
ИЭМ-112	10	7	3	0
ИЭМ-111	10	6	4	0
Апрофен	15	7	3	0
Пентафен	15	8	2	0
ИЭМ-23	15	5	5	0
Метилдифацил	20	6	4	0
Спазмолитин	30	6	4	0
ИЭМ-353 (четвертичный метамизил)	5	0	2	8
ИЭМ-263 (четвертичный метилдифацил)	30	0	3	7
Гексоний	15	0	4	6
Аминазин	5	7	3	0

Во всех этих наблюдениях отчетливо вырисовывается одно важное, на наш взгляд, обстоятельство, а именно, что *сложные эфиры типа бенактизина (амизила) в сравнительно малых дозах подавляют реакцию ярости и напряжения, угнетают ориентировочную реакцию, но несколько меньше влияют на реакцию страха.*

При составлении эффективных доз веществ, испытанных в наших исследованиях, можно видеть, что ОР и ярость у мышей были угнетены или устранены после применения амизила, метамизила, ИЭМ-112 и других веществ в дозах 5—10 мг/кг, а спазмолитина, пентафена— в дозах 20—40 мг/кг. В этих случаях отношение доз составляло не менее чем 1:4, в то время как величины эффективных доз веществ, устраняющих реакцию страха у кошек, отличались только в 2 раза. Такое различие обусловлено, очевидно, несовпадением точек приложения (локализации действия) этих двух типов холинолитических средств и, соответственно этому, исключением или уменьшением участия отдельных морфологических субстратов мозга в формировании эмоциональной реакции.

В литературе имеются указания, что в проявлении эмоции страха большую роль играет кора мозга, в то время как эмоции ярости формируются главным образом подкорковыми образованиями (Э. А. Асратян, 1957, 1958).

Ц. А. Орджоникидзе и М. А. Нуцубидзе (1959) в опытах на кошках установили, что прирожденная эмоциональная реакция ярости в начале применения раздражений у кошек без новой коры проявлялась интенсивнее, чем у нормальных животных, в то время как эмоции страха у бескорковых животных сохранялись меньше времени, а ранее приобретенные эмоции страха исчезали совсем.

Работами действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничкова и его сотрудников было показано влияние некоторых центральных холинолитиков на нервную регуляцию деятельности гипофиза, надпочечников, щитовидной железы (см. след. раздел). Эти данные позволяли предполагать, что блокада холинергических синаптических систем будет определенным образом сказываться и на течении половых рефлексов. Этот вид нейрогормональной деятельности привлек наше внимание возможностью проверить седативное действие центральных холинолитиков на наиболее ярко проявляющемся феномене эмоциональных сдвигов, а также актуальностью вопроса, остававшегося до последнего времени недостаточно исследованным.

Как известно, при некоторых психических заболеваниях патологическая гиперсексуальность субъектов порождает не только опасную обстановку в быту, но создает значительные трудности в клинических условиях, особенно при содержании таких больных в домах-больницах хроников.

В опытах на крысах нам удалось отметить одну деталь, представляющую, на наш взгляд, интерес для сексологии. Центральные холинолитики в малых дозах (метамизил — 0,5 мг/кг, апрофен, пентафен — 2—3 мг/кг подкожно) не оказывали заметного угнетающего влияния и на половые рефлексы у крыс-самцов. Однако в таких дозах препараты полностью снимали у крыс страх и агрессивность, возникающие у животных после того, как они при соприкосновении получали сильный удар электрическим током.

Перед помещением разнополых крыс в одну клетку на задние лапки каждого животного надевали по металлическому зажиму — кольцу. Последние были соединены с разными полюсами электростимулятора. При соприкосновении крыс, в особенности при копуляции, вследствие замыкания цепи животные получали сильный удар электрическим током. Если в контрольной группе животных из 20 крыс повторную попытку совершали 18, а третью — 15, четвертую — 10, пятую — только 3 самца, то из такого же количества животных, предварительно получавших спазмолитин в дозе 3 мг/кг, пятую попытку совершали еще 12 крыс из 20; по 7—12 попыток — 5 крыс.

Опыты на крысах, таким образом, показали, что центральные холинолитики в малых дозах могут оказывать выраженный транквилизирующий эффект, а в средних дозах — значительно угнетают половые рефлексы у самцов.

В опытах на 3 кошках полутора — двухгодовалого возраста, весом 3—3,5 кг было испытано влияние одного центрального холинолитика — метамизила на половую активность (половой рефлекс и продолжительность течки). Наблюдения были проведены в марте месяце. Животные были подобраны так, что период предтечки и течки протекал у всех почти одновременно и мы имели возможность сравнить действие центрального холинолитика метамизила на половую активность животных при разных периодах течки. В одном случае препарат значительно уменьшил выраженность самой течки, уменьшил внешнее проявление ее (в поведении кошки), снизил половой рефлекс. Во втором случае применение препарата на высоте течки резко снизило половое и общее возбуждение, а последующее введение метамизила привело к значительному сокращению продолжительности периода течки и «нормализовало» поведение животного. Половой рефлекс под влиянием препарата резко снизился.

В наблюдениях на третьем животном была выявлена еще одна интересная деталь (у этой кошки был выработан прочный положительный условный рефлекс на словесное раздражение).

Оказалось, что в период течки условный рефлекс не проявлялся вовсе или был извращен.

После применения метамизила, когда половое возбуждение снижалось, речевой сигнал вновь вызывал условнорефлекторную деятельность, которая протекала почти так же живо, как до течки. После окончания всех «пертурбаций» условные рефлексы полностью восстановились.

Оценивая данные опытов на животных, можно заключить, что использованные нами вещества центрального холинолитического действия способны оказывать выраженное угнетающее влияние на половую активность, в частности на половые рефлексы. Анализ данных наблюдений на кошках позволял предполагать, что эффект центральных холинолитиков не ограничивается только внешним угнетением половых рефлексов и что при длительном применении таких веществ можно вызвать значительные сдвиги в гормональной регуляции половой деятельности животных и, возможно, человека.

На основании полученных экспериментальных данных нами были рекомендованы некоторые центральные холинолитики для применения в психиатрических клиниках в качестве ингибиторов при гиперсексуальности некоторых больных. Наблюдения Л. Б. Гаккель и сотрудников, С. С. Мнухина с сотрудниками и других показали, что в подобных случаях метамизил обеспечил надежный терапевтический эффект. М. Г. Малкина (1961) при назначении больным язвенной болезнью метамизила в высоких дозах отметила снижение «либидо» у мужчин, считавших себя до этого весьма активными в половом отношении.

Обнаруженная способность малых доз центральных холинолитиков не уменьшать половые рефлексы, но оказывать транквилизирующее действие, позволила рекомендовать назначение таких веществ в небольших дозах при некоторых видах импотенции. О благоприятных результатах таких назначений сообщил Л. Я. Мильман (1960).

Таким образом, существующие в литературе данные, а также результаты собственных исследований позволяют сделать заключение, что такие сложные эфиры ароматических кислот и аминоспиртов, как амизил, метамизил, спазмолитин, пентафен, апрофен, метилдифацил, ИЭМ-112, ИЭМ-111, ИЭМ-23 и другие центральные холинолитики, обладают способностью угнетать ориентировочную реакцию, уменьшать эмоциональные реакции (страх и ярость). Выявленные различия в силе и характере действия веществ обусловлены, очевидно, специфичностью и локализацией проявления действия, а также особой ролью специфических морфо-физиологических субстратов мозга, участвующих в формировании и осуществлении этих реакций.

Малая токсичность веществ при выраженном транквилизирующем эффекте позволяет рекомендовать некоторые из них для клинического применения.

Центральные холинолитики метамизил, амизил, ИЭМ-401, ИЭМ-112, пентафен, апрофен, спазмолитин и другие могут быть использованы в клинической практике в качестве транквилизаторов для уменьшения ориентировочной реакции у больных, снятия чувства страха и напряженности при обследовании их, а также в психиатрических клиниках для лечения больных с синдромом агрессивности с психомоторными возбуждениями и т. п. состояниями.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СВОЙСТВА ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ

Поиски противосудорожных препаратов среди веществ, блокирующих межнейронную передачу нервных импульсов, представляют собой хотя и не единственный, но весьма перспективный способ пополнения арсенала средств борьбы с гиперкинезами центрального происхождения. Класс холинолитиков обследован в этом отношении далеко не полностью, несмотря на то, что применение некоторых из них в качестве противосудорожных средств началось почти 100 лет тому назад (вероятно, с 1874 г., когда Шарко впервые применил атропин при паркинсоническом дрожании).

После работ Бове и Лонго (Bovet и. Longo, 1951), проверивших в эксперименте на кроликах с никотиновыми судорогами клинические данные о противосудорожном действии различных препаратов, эта модель стала общепризнанной для исследования противосудорожных средств. Идея авторов о воспроизведении судорожных состояний путем активации холинергических элементов в центральной нервной системе была использована многими исследователями и в настоящее время получила воплощение в различных вариантах методик никотиновых и ареколиновых судорог у лабораторных животных.

Несмотря на то, что природа никотиновых и ареколиновых судорог одна и та же, а именно возбуждение холинореактивных систем головного мозга, между ними имеется значительное различие как в самой возможности возникновения, так и в характере их проявления. Ареколиновые гиперкинезы длятся значительно дольше никотиновых (примерно 30—40 мин) и могут быть вызваны повторно введением ареколина практически уже через час после первого его применения. При этом сила и продолжительность судорог обычно ничем не отличаются от предыдущих. Никотин дает сильное кратковременное возбуждение (5—10 мин), проявляющееся в более резкой форме, чем при ареколине; одинаковые по силе и продолжительности судороги можно получить при повторном введении никотина не ранее,

тем через
таким образом
Уста, с
на кору и
используются
физиологическ
формации об
нальной деес
тате возбужде
системы указ
лярной форма
образовании п
почти ничем
после никотин
головного мозг

Сравнение акт

Н

Пре

Дифацил
Апрофен
Амизил (диазил)
ИЭМ-30*
ИЭМ-60
ИЭМ-111
ИЭМ-58
ИЭМ-23
ИЭМ-112
Пентафен
Тифен
Тизостер-22
Метамизил (ИЭМ-
Метилдифацил (ИЭ
ИЭМ-268
Тропакин

* Препараты
отдела фармаколо
С. Ф. Гофман и

чем через 7—10 дней после первого его применения. Причина такой выраженной тахифилаксии точно не выяснена.

Установлено, что никотин и ареколин по-разному влияют на кору и подкорковые образования головного мозга (П. П. Денисенко, 1960б; 1961д). Можно полагать, что этим и обуславливаются особенности их возбуждающего действия. Анатомо-физиологические свойства подкорки и, в частности, ретикулярной формации обеспечивают быстрое восстановление их функциональной дееспособности после судорог, возникших в результате возбуждающего влияния ареколина на холинергические системы указанных областей. Электроэнцефалограмма ретикулярной формации среднего мозга и некоторых подкорковых образований после прекращения ареколиновых гиперкинезов почти ничем не отличается от нормальной, в то время как после никотиновых судорог биоэлектрическая активность коры головного мозга значительно угнетена.

Таблица 18

Сравнение активности веществ (дозы в мг/кг) по противосудорожному действию

Препарат	Судороги					
	никотиновые			ареколиновые		
	дозы					
	минимально-действующие	предупреждающие судороги на 50%	полностью подавляющие судороги	минимально-действующие	предупреждающие судороги на 50%	полностью подавляющие судороги
Дифацил	3	8	10	15	25	40
Апрофен	3	8	12	5	10	20
Амизил (диазил)	15	—	—	0,2	0,5	1,0
ИЭМ-30*	5	10	20	1	3	5
ИЭМ-60	15	25	40	1	3	5
ИЭМ-111	15	—	35	0,5	1	2
ИЭМ-58	15	20	30	5	10	15
ИЭМ-23	10	15	25	2	5	7
ИЭМ-112	10	20	30	0,3	0,6	1,5
Пентафен	2	3	6	10	15	30
Тифен	1,5	3	5	5	10	12
Тиоэстер-22	1	5	5	0,2	0,4	0,8
Метамизил (ИЭМ-275)	15	—	—	0,1	0,3	0,5
Метилдифацил (ИЭМ-265)	2	5	8	10	15	20
ИЭМ-268	10	15	15	15	20	30
Тропацин	10	15	20	3	8	15

* Препараты с маркой ИЭМ синтезированы в химической лаборатории отдела фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР С. Ф. Торфом и Н. А. Захаровой.

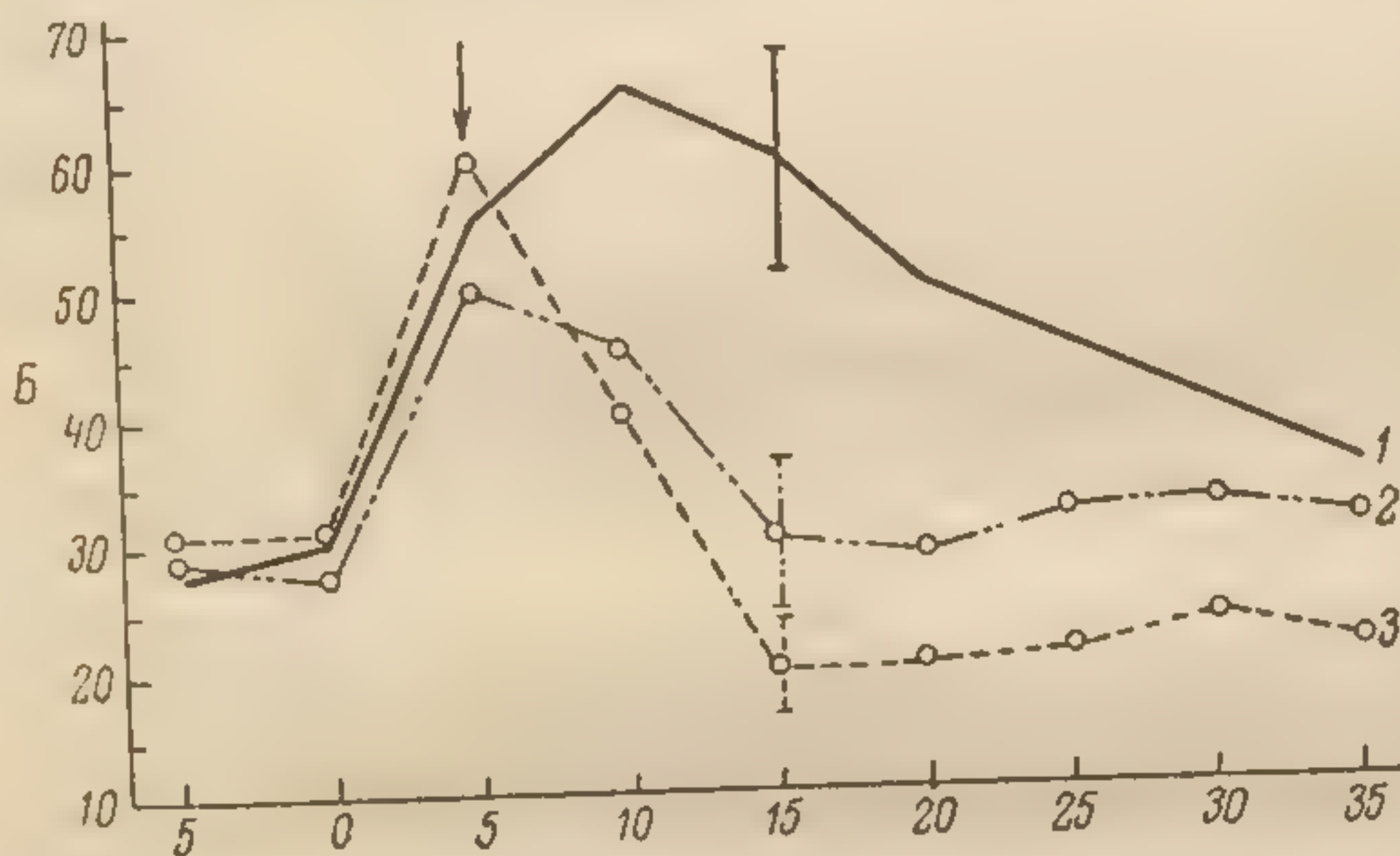
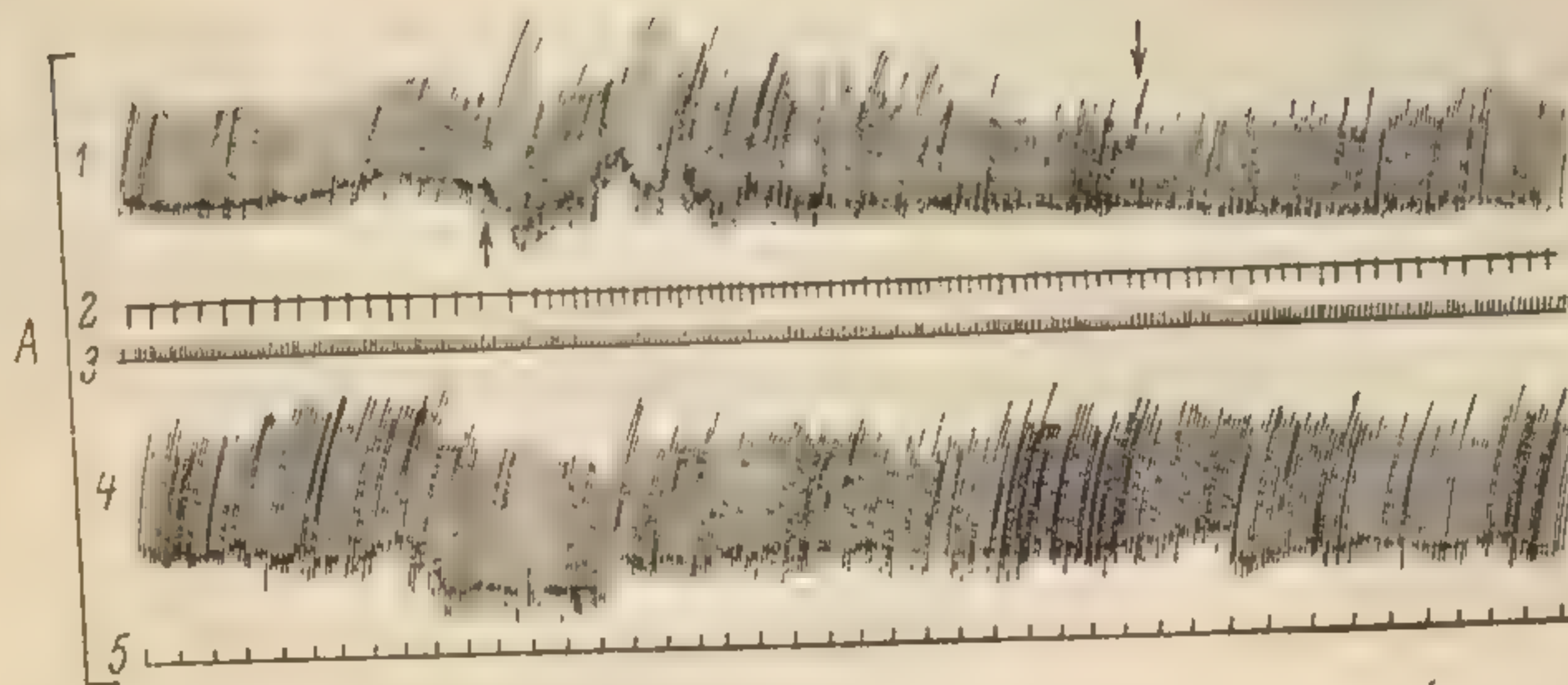


Рис. 39. Противосудорожное действие центральных холинолитиков.

А — устранение центральным холинолитиком метамизилом ареколиновых гиперкинезов у голубя: 1 и 4 запись миганий голубя в норме и после введения ареколина (стрелка вверх) и метамизила (стрелка вниз); 2 и 5 — отметка ареколина каждого 10-го мигания; 3 — отметка времени — 5 сек.

Б — средние данные из десяти наблюдений (по вертикали — количество миганий в минуту, по горизонтали — время в мин): 1 — контроль; 2 — опыты с пентафеном (30 мг/кг); 3 — опыты с амизилом (3 мг/кг). Центральные холинолитики вводились на высоте ареколиновых гиперкинезов (стрелка вниз).

ность рекомендаций Н. А. Хараузова (1954) о целесообразности совместного применения М- и Н-холинолитиков при лечении гиперкинезов центрального происхождения.

Центральноедействующие холинолитические препараты были изучены также на моделях судорог, вызываемых различными фармакологическими агентами: коразолом (Старзл, Нимер, Делл и Форгрев — Starzl, Niemer, Dell, Forgrave, 1952; В. С. Артемьев, 1957; Сакра, Мак-Колл, 1958, и др.); барбитуратами и тетрадином (Н. В. Ускова, 1961); стрихнином (Вальтер — Walther, 1962) и др. Во всех этих случаях холинолитики проявляли противосудорожный эффект, значительно менее выраженный, чем при никотиновых и ареколиновых судорогах. Это

хорошо видно из данных определения противосудорожного действия наиболее сильных центральных холинолитиков при коразоловых судорогах на крысах (табл. 19). Судорожные движения животных записывали на кимографе и подсчитывали на специальном счетчике. Выраженность судорог оценивали по четырехбалльной системе (сильные, средние, слабые, отсутствие), что определялось по величине отклонения писчика от нулевой линии.

Таблица 19

Эффективность некоторых центральных холинолитиков при коразоловых судорогах у крыс

Препарат	Доза в мг/кг	Количество животных	Выраженность судорог				Среднее количество движений за 1 ч
			сильные	средние	слабые	отсутствие	
Контроль	—	20	15	5	0	0	1430 ± 120
Метамизил {	5	10	7	2	1	0	1250 ± 105
	10	10	5	3	2	0	880 ± 90
ИЭМ-112 {	5	10	8	2	0	0	1310 ± 130
	10	10	6	3	1	0	900 ± 70
ИЭМ-30 {	10	10	9	1	0	0	1400 ± 110
	30	10	6	3	1	0	930 ± 85
ИЭМ-23	10	10	8	1	1	0	1170 ± 90
Апрофен {	5	10	8	1	1	0	980 ± 100
	20	10	5	3	2	0	760 ± 60
Пентафен {	5	10	7	2	1	0	1100 ± 100
	20	10	4	4	2	0	690 ± 150
Спазмолитин {	5	10	8	1	1	0	1200 ± 120
	20	10	6	2	2	0	870 ± 80
Метилдифацил {	5	10	8	1	1	0	1140 ± 110
	20	10	6	2	2	0	890 ± 90

Результаты работ многих исследователей, в том числе и наши собственные данные, с никотиновыми и ареколиновыми гиперкинезами показывают, что такого рода гиперкинезы являются специфическими. Способность веществ предупреждать ареколиновые и никотиновые гиперкинезы свидетельствует лишь о наличии у них специфических противосудорожных свойств, которые ни в коем случае нельзя считать универсальными.

Обнаруженные отличия в противосудорожной активности при экспериментальных судорогах различного генеза могут быть понятны, если допустить существование в мозгу специфических зон чувствительных к никотину, ареколину, коразолу и другим агентам, возбуждение которых и обуславливает развитие судорожного припадка. С другой стороны, необходимо также допустить, что места переключения импульсов на эфферентный путь от этих образований находятся на различных уровнях и, очевидно, не всегда содержат холинергические синапсы. Эти предположения подкрепляются следующими экспериментальными данными, полученными нами, а также другими исследователями.

Никотин, как известно, вызывает судороги при повторных введениях только через большой промежуток времени, в то время как ареколиновые судороги можно получить практически уже через час после первого его применения. Учитывая способность никотина в больших дозах блокировать чувствительные к нему холинергические системы, а также возможность с помощью ареколина (см. рис. 40) вызвать судороги после применения никотина в судорожной дозе, приходится допустить, что главная масса никотиночувствительных элементов расположена на более высоких уровнях мозга. В пользу такого предположения свидетельствует и тот факт, что при перерезке мозга на уровне задних бугров четверохолмия ареколин в минимальных дозах вызывал судороги прежней интенсивности, в то время как применение никотина в минимальных дозах (0,45 мг/кг) в 7 из 10 случаев не сопровождалось судорогами.

Р. У. Островская, Р. Ю. Ильюченко и Н. Д. Недбаева (1962) показали, что при сечении мозга на уровне передних бугров четверохолмия судорожный эффект ареколина сохранялся, в то время как эффект никотина был значительно снижен.

На рис. 40 приведены кимограммы опытов на трех кроликах с последующим введением ареколина (1), никотина (2), ареколина (3) и никотина (4) повторно в дозах, обычно вызывающих судорожный приступ. Ареколин во всех случаях, за исключением предварительного введения метамизила, вызывал судороги, в то время как судорожный эффект никотина проявлялся только при первом введении в опыте на интактном животном.

Наши опыты, а также опыты других авторов на кроликах с перерезкой мозга показали, что одинаковой выраженности судорожный приступ при внутривенном введении равных количеств коразола можно было получить до и после перерезки мозга. Интересно отметить, что предварительным введением холинолитиков удавалось полностью предупредить возникновение никотиновых и ареколиновых судорог, но это только частично снижало силу и продолжительность судорог от

коразола. Последнее позволяет сделать вывод, что возбуждение из стволовой части мозга при введении коразола распространяется в нисходящем направлении большей частью через холинергические синапсы.

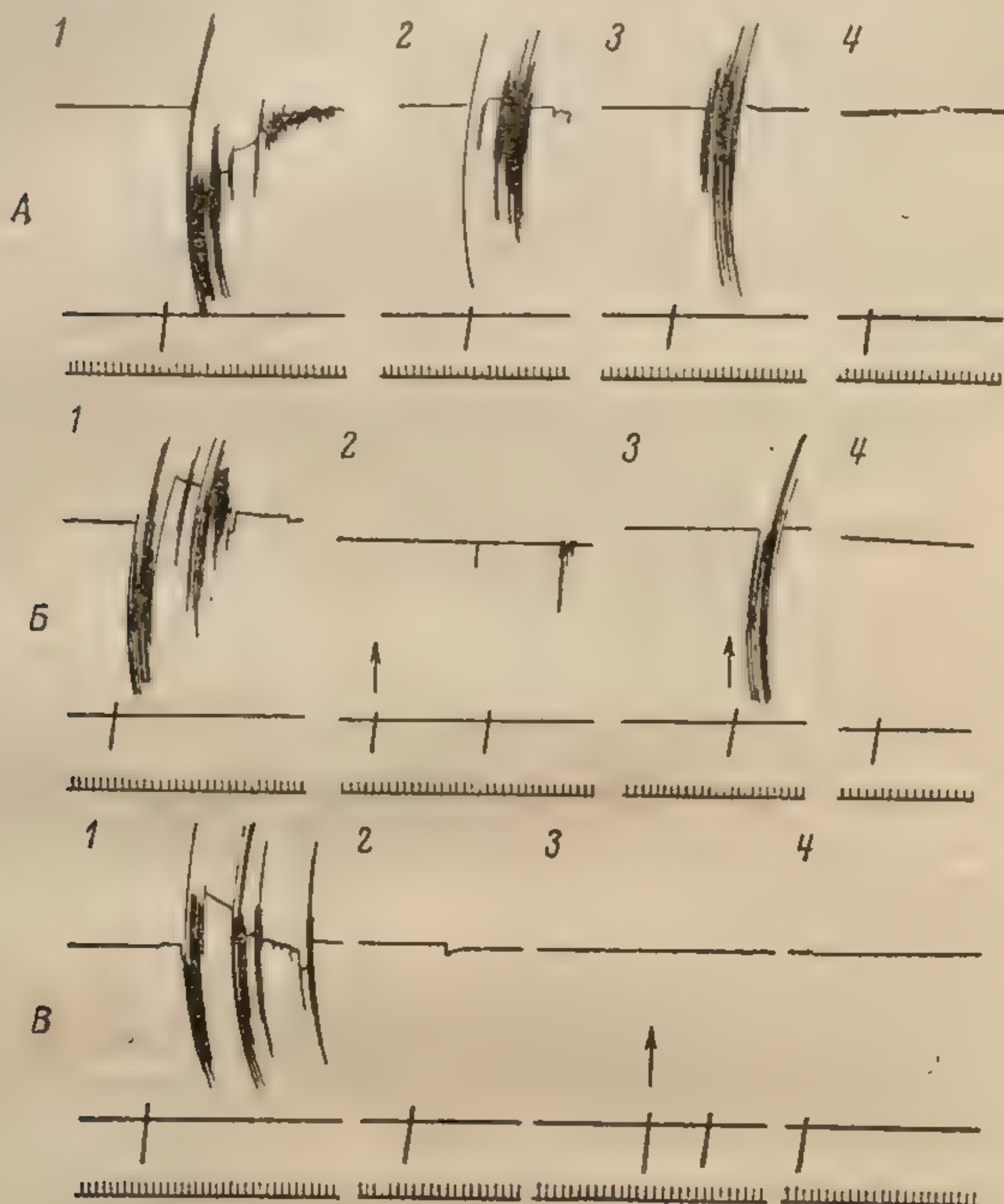


Рис. 40. Антагонизм в действии на мозг центральных холинолитиков и холиномиметиков.

Сверху вниз: судорожные движения кролика, отметка внутривенного введения препарата, отметка времени — 5 сек. А — опыт на intactном кролике: 1 — судороги после ареколина; 2 — судороги, вызванные никотином, введенным через час после ареколина; 3 и 4 — эффект повторного введения ареколина и никотина в тот же день. Б — опыт на другом intactном кролике: 1 — ареколиновые судороги; 2 — отсутствие эффекта никотина и 3 — наличие судорог от ареколина после применения метилдифадила в дозе 3 мг/кг (стрелки вверх); 4 — отсутствие эффекта ареколина после предварительного введения метамизила в дозе 2 мг/кг; В — опыт на кролике с перерезанным на уровне задних бугров четверохолмия мозгом: 1 — эффект введения ареколина; 2 — отсутствие эффекта никотина; 3 — предупреждение ареколиновых судорог метамизилом в дозе 2 мг/кг (стрелка вверх), 4 — повторное введение никотина.

Такой же вывод может быть сделан и в отношении электро-судорог, хотя в последнем случае центральные холинолитики и более эффективны, чем при применении коразола.

Кратковременное раздражение головного мозга мышцей электрическим током вызывает, как известно, тяжелый судорожный приступ, в котором можно различить 3 фазы: начальный клонус, тоническую фазу и период клонических подергиваний (З. Сервит, 1952; Буреш и Петрань, 1952; В. Е. Смирнов, 1957).

Продолжительность судорожного припадка в контрольных опытах колебалась в пределах 30 сек (2, 20 и 8 сек каждая фаза). Используемые нами холинолитики оказывали определенный противосудорожный эффект, в значительной мере уменьшая или даже полностью устраняя тоническую фазу судорожного припадка. В этом отношении более отчетливое угнетающее действие проявляли те вещества, у которых сильнее выражены центральные М-холинолитические свойства (метамизил, апрофен). Продолжительность судорожного приступа во всех случаях с применением центральных холинолитиков (20 мг/кг внутривенно) была меньше, чем в контроле (средние данные из 10 в каждой группе):

	сек
Контроль	20 (13—27)
Метамизил	3 (1,5—4,5)
Апрофен	9 (7—11)
Метилдифацил	13 (9—17)
Пентафен	10 (6—16)

Учитывая известные положения о роли коры и подкорковых образований в развитии клонических и тонических судорог, (Дженкнер, Уайд — Jenkner, Waid, 1953; Бернгаут, Гельхорн, Расмуссен, 1953; Бергер, Гендлей, Лайн, 1956; Берта — Bertha, 1957; Г. А. Хабасов, 1961, и др.), а также обнаруженные нами ранее заметные различия в силе блокирующего влияния М- и Н-центральных холинолитиков на синаптические холинергические системы коры и подкорки, мы поставили опыты на кроликах с раздражением коры и подкорки электрическим током.

Эти опыты показали, что центральные холинолитики метамизил и метилдифацил в большинстве случаев *не предупреждали возникновения судорог, но значительно уменьшали их выраженность*. Различие в силе блокирующего действия этих веществ при судорогах, вызываемых раздражением коры и подкорки, было весьма отчетливым (табл. 20).

Более сильный противосудорожный эффект М-холинолитика метамизила при раздражении подкорковой области, а также отчетливое угнетение «тонической фазы» судорожного приступа при раздражении мозга у мышцей, с одной стороны, признание большинством невропатологов ведущей роли подкорки в развитии тонических судорог, с другой стороны, позволило нам рекомендовать метамизил (а равно и другие М-холинолитики) для

лечения гиперкинезов экстрапирамидного характера. Первый опыт клинического применения метамизила на больных экстрапирамидными параличами дал весьма обнадеживающие результаты (см. гл. III).

Таблица 20

Влияние метамизила и метилдифацила на судороги у кроликов, вызываемые электрическим раздражением мозга

Препарат	Дозы в мг/кг	Числитель—количество случаев судорог, знаменатель — количество животных в опыте	
		раздражение коры	раздражение подкорки
Контроль	—	6/6 (4)	6/6 (4)
Метамизил {	3	—	3/5 (1)
	5	5/5 (3)	3/5 (1)
Метилдифацил {	5	4/5 (3)	5/5 (3)
	20	2/5 (2)	—

Примечание. В скобках дан средний бал выраженности судорожного приступа (1 — заметная реакция на раздражение, 2 — слабые, 3 — сильные, 4 — судороги, не отличающиеся от контроля).

Поскольку при судорожном приступе возбуждение охватывает большинство (если не все) отделов центральной нервной системы, нарушение межцентральных связей при помощи фармакологических веществ, в частности синаптотропных (т. е. влияющих на передачу импульсов в синапсах), является не только симптоматическим способом лечения, но, как нам кажется, и защитным в ранние сроки, и патогенетическим в более поздние сроки заболевания. При «застарелой» форме заболевания временное нарушение при помощи фармакологических агентов связей между различными отделами мозга, по которым происходит «организация» судорожного приступа, исключает возможность вовлечения в симптомокомплекс генерализованного возбуждения тех отделов мозга, которые в осуществлении судорог играют соподчиненную роль. Длительная блокада синаптических связей, по которым происходит распространение патологических импульсов, приносит не только непосредственный эффект, но и служит целям патогенетической терапии.

Блокирующие синапсы вещества, примененные в начальный период заболевания с гиперкинезами центрального происхождения, будут играть защитную роль по отношению к другим отделам мозга, предупреждая их перенапряжение и исто-

...и также ...
...и ...
...и ...

Учитывая, что ...
...и ...
...и ...

Препараты метам ...
ИЭМ-III, апрофен, И ...
наиболее сильно дей ...

для практическ ...
тивосудорожны ...
личным характером ...

спазмолитина с М-хо ...
ИЭМ-III, ИЭМ-III и ...
позволяет при меньш ...

получить вследствие ...
более выраженный тер ...
Необходимо призи ...

должна включать не ...
другие центральные ...
т. п. (В. С. Артемьев, 1 ...

повышение ...
Несмотря на веков ...
рот — Bilrot, 1867; Ф ...

шение, а также служить целям профилактики, так как уменьшится возможность развития и упрочения патологических связей между пораженным участком и здоровыми отделами мозга.

Учитывая, что судороги могут быть обусловлены потоками патологических импульсов, исходящих из различных отделов головного мозга, в состав противосудорожных средств необходимо включать разнообразные препараты, блокирующие синаптическую передачу на различных уровнях.

Препараты метамизил, амизил, пентафен, метилдифацил, ИЭМ-111, апрофен, ИЭМ-112, тропацин, тифен, тиоэстер-22, как наиболее сильно действующие, можно рекомендовать для практического применения в качестве противосудорожных средств. Сочетание веществ с различным характером действия (Н-холинолитиков — пентафена, спазмолитина с М-холинолитиками — амизилом, метамизилом, ИЭМ-111, ИЭМ-112 и т. д.) оправдано и целесообразно, так как позволяет при меньших дозах веществ, входящих в сочетание, получить вследствие блокады синапсов на различных уровнях более выраженный терапевтический эффект.

Необходимо признать, что противосудорожная терапия должна включать не только центральные холинолитики, но и другие центральнодействующие агенты, например люминал и т. п. (В. С. Артемьев, 1957).

ПОВЫШЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫМИ ХОЛИНОЛИТИКАМИ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К ШОКОГЕННЫМ ФАКТОРАМ

Несмотря на вековую давность (Н. И. Пирогов, 1865, Бильрот — Bilrot, 1867; Фишер — Fischer, 1870; Кронинген — Grooten, 1885), проблема шока остается актуальной и в настоящее время. Многочисленными работами отечественных и зарубежных исследователей бесспорно доказано доминирующее значение расстройства функций центральной нервной системы в патогенезе шока (см. монографии: Э. А. Асратян, 1945; И. Р. Петров, 1947; А. П. Полосухин (ред.), 1951; А. И. Гордиенко, 1956, и др.). Факторы, ведущие к истощению ц. н. с., способствуют возникновению и отягощают картину шока (Н. Н. Бурденко, 1935; А. А. Богомолец, 1944; Крайль — Crile, 1899; Турай — Turai, 1956; Говард — Howard, 1954; В. К. Кулагин, 1961, и др.).

Исходя из выявленных особенностей фармакологического действия центральных холинолитиков, мы задались целью экспериментальной проверки возможности повышения устойчивости организма к травме (механической, нервной, ожоговой).

Наши предположения основывались на одном из общепринятых в настоящее время положений противошоковой терапии, а именно, что в терапии шока успешной может быть только «комплексная или комбинированная терапия, основанная на данных патогенеза и которая преследует устранение потока импульсов в Ц. Н. С. и связанных с ним нарушений нервной деятельности» (И. Р. Петров, 1947).

Опыты были поставлены на кошках, кроликах и мышах с использованием наиболее близких к естественным травматического и ожогового шока (П. П. Денисенко, 1960-е, и; 1961в, г; 1962б).

Ненаркотизированных кроликов и кошек привязывали к станку, мягкие ткани бедер подвергали травматизации (удары металлической палкой весом в 2 кг и 1 см в поперечнике с высоты 45 см со скоростью 5 м/сек.).

Показателем тяжести травматического шока служили изменения уровня кровяного давления в сонной артерии, дыхания, изменение спонтанной биоэлектрической активности мозга и реактивных потенциалов, возникающих при звуковом и световом раздражении.

Под влиянием механической травмы, как правило, наступали резкие изменения кровяного давления и биоэлектрической активности мозга. В начале нанесения травмы имели место резкие колебания кровяного давления, чаще в сторону повышения его, и сильнейшее увеличение биоэлектрической активности. В дальнейшем при продолжающейся травматизации или сразу по прекращении ее кровяное давление резко падало. Одновременно состояние повышенной активности мозга сменялось ее снижением: на ЭЭГ высокочастотные ритмы исчезали и преобладали медленные низковольтные волны. Выраженность всех этих изменений и время трансформации их находились в прямой зависимости от тяжести травмы.

Наиболее характерным признаком шока мы считали падение кровяного давления до 40—50 мм рт. ст. и резкое уменьшение или полное отсутствие реактивных потенциалов на ЭЭГ при экстероцептивных раздражениях пороговой силы (В. М. Виноградов и П. К. Дьяченко, 1961). В этих случаях реактивный ответ можно было получить только при значительном повышении интенсивности раздражения. Выраженность первичного шока зависела от тяжести травмы: чем большее количество ударов было нанесено, тем сильнее снижалось кровяное давление, быстрее наступало угнетение биоэлектрической активности мозга. Понижение реактивности коры мозга в сочетании с общим угнетенным состоянием животного и резким падением кровяного давления, следующими непосредственно за травмой, расценивалось нами как первичный шок. В опытах на кроликах последний наступал обычно после 100—125 ударов по бедрам.

Через 1-2 часа
вздутия в брюшной
щит до нуля. Т
сто до нуля. Т
ния вторичного
среди наступала
В опытах с
до травмы) с
такой же или да
чаев мы не наблю
ного давления и
ный шок у подоп
(табл 21. рис. 41)

Влияние центра

Контроль		
1*	2**	
100	50	1
120	60	1
100	60	1
90	60	1
115	50	1
100	80	
105	40	
95	50	1
	40	1
Среднее 104	54 (32%)	1

* До травмы.
** После травмы.

В опытах на ко
чаще приводила к
сти, причем вторич
ние 12 ч в живых
вотных. Применени
уменьшалось или да
первичного шока. И
применены в холнол
погибло в первые
время как в контро
9 п. п. Денисенко

Через 1,5—3 ч после нанесения травмы иногда возникало кратковременное возбуждение животного с последующим общим угнетением, вторичным падением кровяного давления, часто до нуля. Такие изменения рассматривались нами как явления вторичного шока. В большинстве контрольных опытов в эти сроки наступала гибель животных.

В опытах с предварительным введением (за 10—20 мин до травмы) одного из центральных холинолитиков и нанесением такой же или даже более тяжелой травмы в большинстве случаев мы не наблюдали столь резких изменений в уровне кровяного давления и в биоэлектрической активности мозга. Первичный шок у подопытных животных, как правило, не наступал (табл. 21, рис. 41).

Таблица 21

Влияние центральных холинолитиков на возникновение первичного травматического шока

Контроль		Метамизил 3 мг/кг		Метилдифацил 10 мг/кг		Апрофен 5 мг/кг		Пентафен 5 мг/кг	
		Величина кровяного давления в сонной артерии							
1*	2**	1	2	1	2	1	2	1	2
100	50	120	110	115	100	100	105	110	110
120	60	110	100	100	90	115	115	110	115
100	60	115	115	110	100	120	80	120	100
90	50	110	90	100	80	110	115	110	100
115	80	90	100	100	90	80	90	100	70
100	40	95	95	105	80	90	90	85	80
105	50	100	115	100	70	105	90	100	90
95	40	120	100	110	90	95	90	80	80
Среднее 104	54 (32%)	109	103 (94%)	105	87 (83%)	102	97 (95%)	102	93 (91%)

* До травмы.

** После травмы.

В опытах на кошках травма средней силы (100—125 ударов) чаще приводила к развитию первичного шока умеренной тяжести, причем вторичный шок наступал не всегда. Однако в течение 12 ч в живых осталось меньше половины контрольных животных. Применение центральных холинолитиков значительно уменьшало или даже полностью предупреждало возникновение первичного шока. Из 40 кроликов и 10 кошек, которым были применены холинолитики и нанесена травма такой же тяжести, погибло в первые 12 ч после травмы только 8 животных, в то время как в контрольной группе погибло 20 из 30 животных.

При нанесении травмы средней тяжести особенно ярко проявлялось, с одной стороны, отягощающее влияние предварительного нервного возбуждения, а с другой стороны,— защитные свойства использованных нами центральных холинолитиков.

Если за 10—20 мин перед нанесением механической травмы у животных вызывали сильные негативные эмоции, чувство страха и т. п., то даже более легкая механическая травма обычно обуславливала возникновение тяжелого первичного шока (рис. 41).

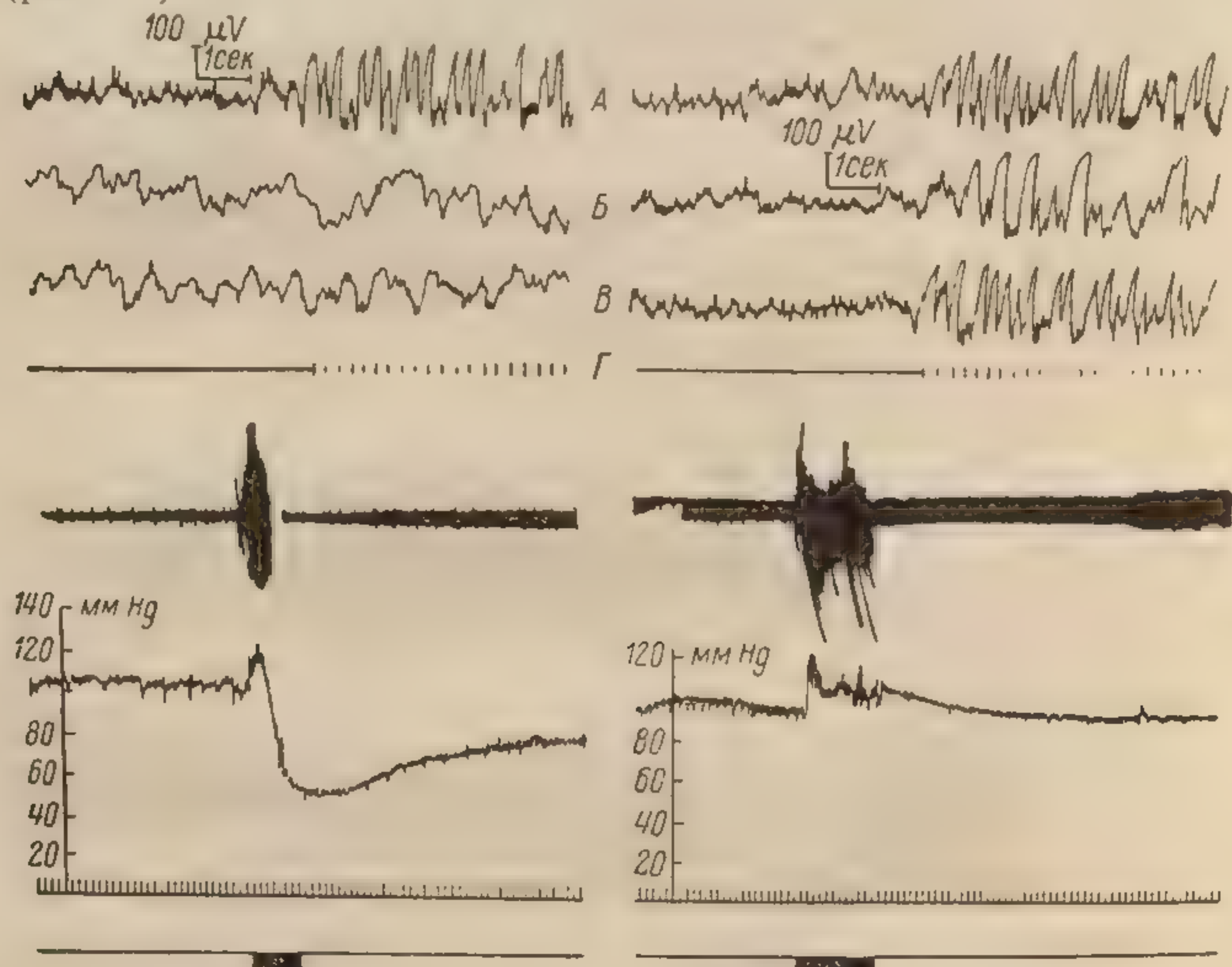


Рис. 41. Влияние центрального холинолитика метамизила на реактивность организма кролика при нанесении механической травмы на задние конечности.

Верхняя часть: ЭЭГ, воспроизведение ритма световых мельканий. Слева контрольное животное, справа — животное получившее метамизил в дозе 2 мг/кг; А — норма; В — через 15 мин и В — через 120 мин после травмы; Г — отметка светового раздражения.

Нижняя часть: дыхание, кровяное давление, отметка времени — 30 сек, отметка нанесения травмы. Слева контрольное, справа — подопытное животное.

Для воздействия на ц. н. с. и изменения ее функционального состояния мы воспользовались известным межвидовым антагонизмом между кошкой и собакой. К привязанной ненаркотизированной кошке подвели собаку, которая в течение 5 мин обнюхивала кошку и лаяла на нее. Невозможность убежать от врага и оказать ему сопротивление приводила кошку в сильнейшее нервное возбуждение. Почти в каждом случае отмеча-

лась бурная двигательная реакция, тахикардия, аритмия, учащение дыхания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация и т. д.

Такое нервное «потрясение» оказывало резко отрицательное влияние на развитие первичного шока при механической травме. Даже при уменьшенном числе ударов (75 вместо 150) первичный шок обычно был таким же или даже более глубоким, чем после нанесения 150—200 ударов животным, не подвергавшимся нервной травме. Такая модель нервно-болевого шока могла, как нам казалось, удовлетворять требованиям поставленной перед нами задачи.

Опыты с предварительным введением центральных холинолитиков дали положительные результаты. Метамизил и амизил внутривенно в дозах 5 мг/кг и более, пентафен, апрофен 10 мг/кг и более почти полностью угнетали реакцию кошек на присутствие собаки (обычно наблюдалось лишь небольшое учащение дыхания и тахикардия). Последующая механическая травма бедер, как правило, не вызывала первичного шока, реакция на болевую травму была обычно ослабленной. Биоэлектрическая активность мозга, в особенности ретикулярной формации среднего мозга, не была столь угнетена. Реактивные ответы на световое или звуковое раздражение пороговой силы, наносимое на 2-м часе после травмы, удавалось получать в 80% случаев, в то время как в контрольных опытах в этот период времени часть животных обычно погибала от вторичного шока, а у оставшихся нельзя было вызвать изменение ЭЭГ такого характера, как в норме (рис. 42). О защитном эффекте центральных холинолитиков можно судить из такого сравнения:

	Число животных в опыте	Количество случаев первичного шока	Смерть
Контроль	30	28	25
Метамизил 5 мг/кг	10	1	1
Амизил 10 »	5	0	0
Пентафен 5 »	10	5	2
» 15 »	5	1	0
Апрофен 10 »	10	3	1
Спазмолитин 20 мг/кг	10	2	0

Отягощающее влияние нервного перенапряжения на развитие травматического шока после введения центральных холинолитиков было малозаметным. Так же отчетливо проявлялось действие этих веществ на реакцию организма при болевом раздражении. Нанесение 200 ударов, перелом бедренной кости и т. п. сильные воздействия не всегда вызывали первичный шок, в то время как в контрольных опытах травма такой силы постоянно приводила к развитию тяжелейшего первичного шока (падение кровяного давления до 40 мм рт. ст. и ниже).

На белых мышках-самцах были поставлены опыты с ожоговым шоком по методу И. Р. Петрова (1954): животное погружали в водяную баню (55°) до уровня реберных дуг на 30 сек. Сравнивали выживаемость животных различных групп по 20 мышей в каждой в течение последующих семи дней. В этих опытах были использованы: метамизил, амизил, апрофен, спаз-

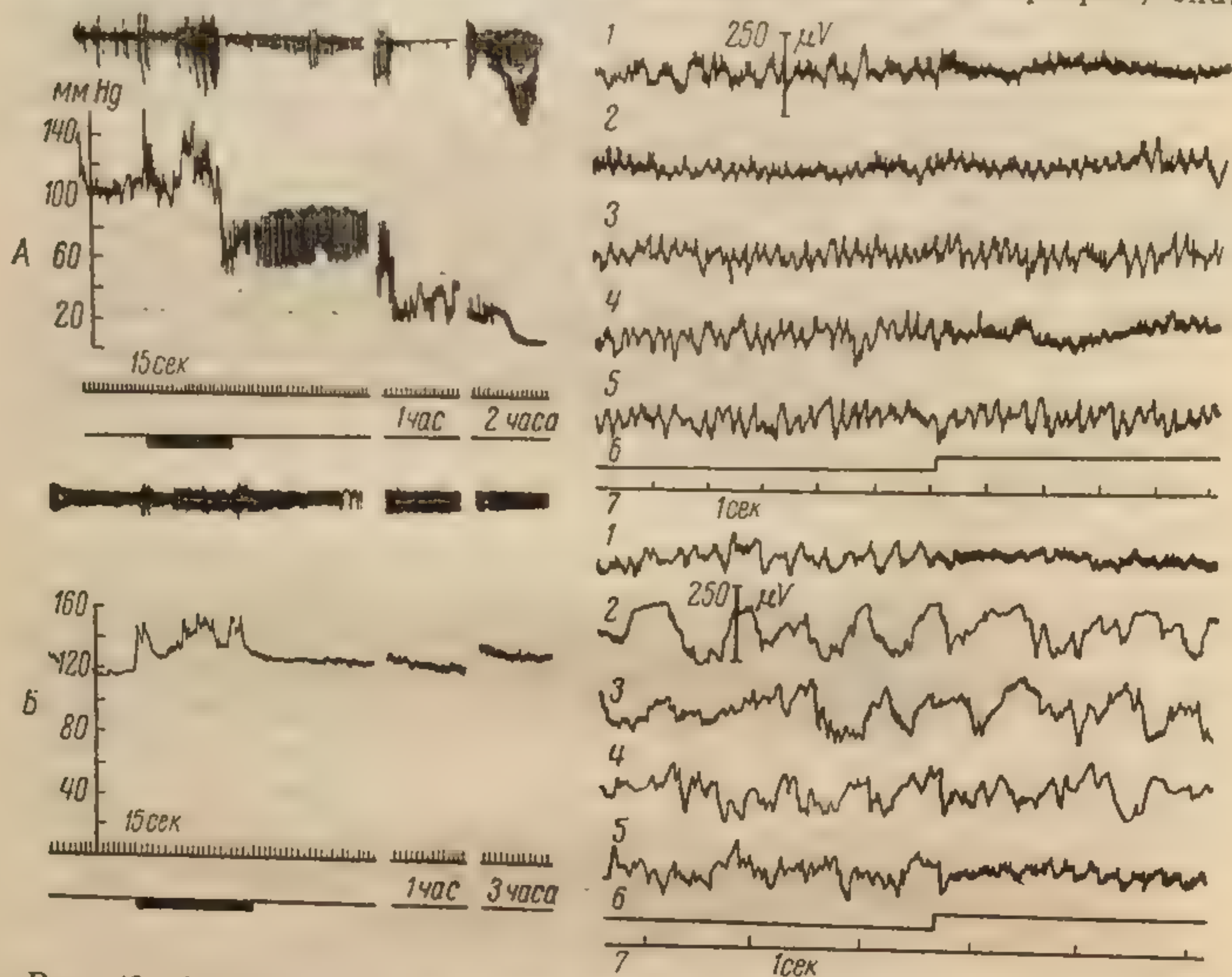


Рис. 42. Защитное влияние центрального холинолитика на возникновение травматического шока у ненаркотизированной кошки.

А — контроль; Б — опыт с метамизилом в дозе 5 мг/кг внутривенно. На кимограммах сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметка времени — 15 сек и отметка нанесения механической травмы на задние конечности (через 20 мин после «травли» собакой). На электроэнцефалограммах: 1 — ЭЭГ соматосенсорной области коры в норме и реакция на звуковое раздражение пороговой силы; 2 — через 2 мин после прекращения «травли» собакой; 3 — через 15 мин после механической травмы задних конечностей (на фоне первичного шока); 4 — то же через 20 мин (реакция на раздражитель надпороговой силы); 5 — через 2 ч; 6 — отметка звукового раздражения; 7 — отметка времени — 1 сек; 6 и 7 — общие для всех записей.

молитин, пентафен. Вещества вводили внутривенно за 10 мин до воздействия температурного фактора. Результаты этих опытов приведены в табл. 22.

Как и в опытах с травматическим шоком, в опытах на мышках с термическим раздражением мы наблюдали отчетливый защитный эффект однократного применения веществ, что выразилось в значительном повышении выживаемости животных после ожога. Однако, если в опытах на кошках и кроликах пе-

Результаты
на стороне
тах на мышках
ние сканирова
молитин, апро

Выводы

Препарат (мг)

Контроль . . .
Метамизил 5 . . .
Амизил 10 . . .
Спазмолитин 5 . . .
Апрофен 5 . . .
Пентафен 5 . . .

Еще отчетливо
центральных х
вторно после с
метамизил, так
мость животных
ральнодействи
таты наших оп
ею в опытах на
Факт выража
нолитиков при

Смертность

По П. П.

препарат

Контроль . . .
Метамизил . . .
Спазмолитин . . .
Апрофен . . .
Арпенал . . .
Амизил . . .

реверс в выраженности защитного противошокового эффекта был на стороне М-холинолитиков метамизила и амизила, то в опытах на мышах с ожоговым шоком более сильное защитное влияние оказывали вещества Н-холинолитического действия (спазмолитин, апрофен, пентафен).

Таблица 22

Влияние центральных холинолитиков на выживаемость мышей после воздействия высокой температуры

Препарат (мг/кг)	Количество животных в опыте	Число мышей, оставшихся в живых, по дням								Смертность в % на 8-е сутки
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Контроль	100	60	25	10	5	2	0	0	0	100
Метамизил 5	20	17	14	11	8	7	6	4	4	80
Амизил 10	20	18	14	11	9	6	6	5	5	75
Спазмолитин 5	20	17	13	11	8	7	5	4	4	80
» 20	20	19	16	14	14	10	10	10	10	50
Апрофен 5	20	18	15	12	10	8	7	7	6	70
Пентафен 5	20	18	14	14	11	9	9	9	9	46

Еще отчетливее выявилось защитное и лечебное действие центральных холинолитиков в опытах с введением веществ повторно после ожога один раз в день в течение 5 дней. Как метамизил, так и спазмолитин в 5—10 раз повышали выживаемость животных и в этом отношении не уступали другим центральнодействующим агентам. Для сравнения приводим результаты наших опытов и данные Е. Н. Гусевой (1954), полученные ею в опытах на мышах при сходных условиях (табл. 23).

Факт выраженного защитного действия центральных холинолитиков при нервно-болевым и ожоговым шоке может найти

Таблица 23

Смертность мышей к концу 8-х суток после термического поражения задней части тела

По П. П. Денисенко			По Е. Н. Гусевой		
препарат	доза в мг/кг	смертность в %	препарат	доза в мг/кг	Смертность в %
Контроль	—	100	Физиол. раствор		83,8
Метамизил	0,3	5	Морфин	12	26,6
Спазмолитин	3	20	Фенадон	4	22,2
Апрофен	3	16	Промедол	80	11,1
Арпенал	3	26	Барбамил	80	17,8
Амизил	0,5	7	Бензамон	50	81,8
			Атропин	1	18,2
			Фенамин	1	91,6

пока что только частичное объяснение. В особенности это относится к обнаружившемуся различию в силе предупредительного эффекта М- и Н-холинолитиков при различных видах шока.

Механизм защитного действия центральных холинолитиков при травматическом шоке можно представить следующим образом. Метамизил, амизил, апрофен, пентафен и другие вещества этого ряда, блокируя холинергические системы синапсов в ц. н. с. в определенной мере нарушают связь между ней и периферией, что, с одной стороны, уменьшает влияние афферентной импульсации (а следовательно, предотвращает перевозбуждение и истощение самой ц. н. с.), а с другой стороны, безусловно уменьшает влияние ответных импульсов на эффекторные органы (В. Н. Шамов, 1957).

В пользу такого предположения о защите функциональных элементов ц. н. с. от перевозбуждения и последующего за ним истощения, связанных с действием патологического раздражения свидетельствуют не только результаты опытов по центральному действию примененных нами соединений, но и данные других авторов.

Так, например, Г. В. Тутаев (1959) показал, что при травматическом (эвентрационном) шоке резко падает содержание йода в тканях головного мозга. Наибольшая потеря йода (до 63%) наблюдалась в коре и межуточном мозге. Предварительное введение центрального холинолитика скополамина предупреждало потерю йода при травматическом шоке, причем наиболее выраженной «задержка потери йода» была в продолговатом и межуточном мозге.

Чен Чао-ши (Chen Chao-Hsi, 1959) в опытах на 283 крысах обнаружил, что при травматическом повреждении задних конечностей возникал шок (падение кровяного давления до 50 мм рт. ст.). Одновременно с этим содержание ацетилхолина в мозгу резко возрастало.

Нанесение травмы на отрезанную конечность при сохранении только нервной связи приводило к развитию шока и повышению содержания ацетилхолина в мозгу.

Данные этих двух исследователей с несомненностью показывают участие центральных холинергических систем в механизме развития травматического (болевого) шока.

Блокирование передачи импульсов в холинергических центральных синапсах предупреждает (делает невозможным или более трудным) возникновение и протекание типичной реакции организма на травму. Можно предполагать, что большая сила защитного эффекта М-холинолитиков при травматическом шоке обусловлена преимущественным их влиянием на синапсы ретикулярной формации.

Изложенным, однако, нельзя полностью объяснить механизм защитного действия центральных холинолитиков при шоке.

Помимо указанных моментов, необходимо учитывать целый ряд других явлений, возникающих под влиянием этих веществ. Так, например, под влиянием центральных холинолитиков значительно сокращается расход АТФ в головном мозгу, уменьшается потребление кислорода, значительно подавляются вегетативные реакции, изменяется уровень АКТГ и кортикостероидов в крови (А. Н. Поскаленко, 1957, 1959). Возможно, что в различном влиянии М- и Н-холинолитиков на уровень кортикостероидов кроется одна из сторон неодинакового действия этих веществ на выживаемость мышей при ожоговом шоке.

Некоторую роль в лечебном и защитном действии центральных холинолитиков играют их десенсибилизирующие свойства. В опытах на морских свинках нами было установлено, что метамизил, апрофен, спазмолитин могут предупреждать наступление анафилактического шока при введении разрешающей дозы лошадиной сыворотки. Такие же данные были получены А. А. Гаврилюк и Р. В. Рудым (1962) в отношении этих и некоторых других эфиров дифенилхлоруксусной кислоты. Все вместе взятое, вероятно, и обусловило выявленные различия в защитных эффектах использованных нами центральных холинолитиков.

Полученные данные позволяют рекомендовать назначение центральных холинолитиков в хирургической и травматологической практике в качестве транквилизаторов и противошоковых средств. Как будет показано в разделе, посвященном вопросу клинического применения центральных холинолитиков, использование метамизила, метилдифацила, апрофена и других веществ в различных хирургических клиниках при проведении очень тяжелых и травматических операций дало высокий положительный эффект.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОСТРЫЙ ОТЕК — НАБУХАНИЕ МОЗГА И ЕГО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫМИ ХОЛИНОЛИТИКАМИ

Острый отек — набухание мозга является одним из тяжелейших осложнений при черепномозговых травмах и операциях. В механизме развития этой патологии принимают участие различные моменты, однако главным, ведущим звеном является рефлекторное нарушение вазорегуляции мозга.

Н. Н. Бурденко еще в 1938 г. писал, что отек мозга есть в значительной степени явление ангионевротического характера. В последующие годы сам Н. Н. Бурденко (1939, 1941, 1943) и многие другие советские и зарубежные исследователи накопили большой клинический и экспериментальный материал, подтверждающий правильность рефлекторной теории отека мозга (Б. И. Клосовский, 1944, 1946, 1950; Б. И. Клосовский и

С. Ю. Мишкин, 1950; А. И. Арутюнов, 1954; П. Е. Снесарев, 1948; З. М. Дорохова, 1953; К. П. Чиковани, 1956; Ю. И. Арестенко, В. В. Морозов, В. Л. Лесницкая, 1956; И. С. Бабчин, 1956; К. Н. Бадмаев, 1956, 1958; А. М. Блинова, Н. М. Рыжова, 1961, и др.).

Вазомоторные нарушения, обуславливающие развитие отека — набухания мозга, зависят от воздействия травмы как непосредственно на иннервационный аппарат сосудистой стенки (сосудистые сплетения и их окончания), так и на вегетативные церебральные центры, регулирующие мозговое кровообращение (С. П. Швецов, 1950). О роли вегетативных центров в возникновении отека — набухания мозга находим указания также в работах Б. Н. Клосовского (1944, 1958), А. Н. Советова (1961), Б. И. Бромберга и др.

Наиболее законченный вид рефлекторная теория отека мозга получила в работах Б. Н. Клосовского (1956) и Б. А. Долго-Сабурова (1958), которые показали, что деятельность ц. н. с. осуществляется не только по прямым многонейронным дугам, но и по сплетениям рефлекторных дуг, накладывающихся одна на другую (Б. Н. Клосовский, 1946). Проводниковые волокна афферентной и эфферентной систем образуют в паренхиме головного и спинного мозга богатейшие разветвления, концевые структуры которых заканчиваются на нервных клетках и капиллярах, питающих эти клетки.

Наличие синапсов на сосудах объясняет подвижность нервных процессов в мозгу (импульс идет одновременно к нервной клетке и к сосуду, ее питающему). Поэтому местное кровообращение регулируется не только через длинные симпатические пути, но и непосредственно. Такое единство синаптического аппарата капилляров и нейронов «обеспечивает взаимосвязь сосудистых и нервных расстройств» (Б. А. Долго-Сабуров, 1958).

В свете этих данных понятны условия образования «порочного круга» при локальном отеке. Мозговая ткань чрезвычайно чувствительна к кислородному голоданию. Отек ведет к замедленному кровообращению. Наступает аноксемия. Последняя увеличивает проницаемость капилляров и транссудацию плазмы в периваскулярное пространство, что влечет за собой увеличение отека (Н. Н. Бурденко, 1940; Л. И. Коварный, 1950).

В настоящее время известны не только механизмы образования отека мозга, но и многие стороны биохимических превращений в мозгу при этом патологическом состоянии, например изменение белкового обмена (А. В. Палладин, 1947; А. Я. Местечкина, 1957).

Привлекают внимание данные о появлении в мозгу при травме черепа и отеке мозга физиологически активных веществ, которые затем могут усугублять тяжесть патологического про-

цесса (Л. А. Орбели, Н. И. Михельсон, Е. И. Моисеев, И. Н. Зотикова, 1945).

Так, по данным Н. И. Гращенкова (1948) и Л. С. Штерн (1958), при травме черепа значительно увеличивается количество ацетилхолина в мозгу и повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера.

О повышении содержания ацетилхолина в мозгу при травмах и отеке находим указания в работах Борнштейна (Bornstein, 1946), Закс (Sachs, 1957), Н. И. Гращенкова, И. М. Иргер, Г. Я. Кассиль (1958) и др. Если в норме количество ацетилхолина в спинномозговой жидкости составляет 1,0 мкг%, то при травме средней тяжести — 4,0 мкг%, а при тяжелой травме черепа оно увеличивается до 6,7 мкг%. Атропин снижает уровень ацетилхолина (Г. Н. Кассиль, 1961).

Уже эти краткие данные показывают, что для предупреждения острого отека — набухания мозга необходимо, очевидно, применять такие вещества, которые предупреждали бы развитие указанных феноменов, уменьшая главным образом рефлекторные влияния на ткань мозга и снижая чувствительность его к недостатку кислорода.

Исходя из основных положений учения об интрацеребральных рефлексогенных зонах (Н. Н. Бурденко, 1941, 1943), в первых трех сериях опытов мы изучали возможность предупредить с помощью метамизила и спазмолитина развитие отека мозга, возникающего при механическом или электрическом раздражении мозга.

У ненаркотизированных животных трепанировали череп (отверстие диаметром в 28 мм) и по окружности отверстия иссекали твердую мозговую оболочку. После остановки кровотечения кроликов оставляли в фиксированном положении на станке. Известно, что уже одна такая манипуляция может вызвать отек мозга (Н. Н. Бурденко, 1941).

В контрольной группе у 7 из 10 животных мы наблюдали отчетливое выбухание мозгового вещества через трепанационное отверстие на 4—7 мм, что могло быть объяснено как следствие развивающегося отека мозга.

В группе животных, предварительно получивших центральный холинолитик метамизил в дозе 3 мг/кг, в течение первых 2 ч наблюдений не было отмечено столь выраженных признаков развившегося отека мозга. Только у 3 из 10 кроликов protrusion мозга достигала 4 мм. У остальных животных мозговое вещество не выступало за края трепанационного отверстия.

Эти предварительные наблюдения показали, что применяемые нами центральные холинолитики могут оказывать защитное влияние на развитие экспериментального отека мозга.

В опытах с механическим раздражением мозга после трепанации черепа и иссечения твердой мозговой оболочки тупым

шпателем приподнимали задний край полушария и изогнутым пинцетом вводили стеклянную бусинку (диаметр 4 мм) в область четверохолмия. Кровотечение останавливали с помощью гемостатической губки. Рану закрывали марлей или ватой и кроликов помещали в клетку.

Наблюдения за скоростью развития отека мозга показали, что у 8 контрольных животных уже к концу первого часа после трепанации черепа и вложения бусинки масса мозга выступала над краем костной раны на 3—8 мм. У 8 кроликов, которым предварительно был введен метамизил, в эти сроки отек мозга еще практически отсутствовал. Через 2 ч протрузия мозга в контрольных опытах достигала 8—12 мм, в то время как в группе с применением метамизила взбухание мозга составляло только 1—5 мм над уровнем черепа, а в некоторых опытах не отмечалось вовсе. Примерно такие же изменения наблюдались и в группе животных, которым вводили спазмолитин.

Через 2 ч от начала наблюдений животных забивали декапитированием, мозг извлекали из черепной коробки, взвешивали и помещали в эксикатор для высушивания до постоянного веса (табл. 24).

Сопоставляя данные визуального наблюдения, а также результаты сравнения весов сырого мозга и сухого остатка конт-

Таблица 24

Вес сырого мозга и сухого остатка при экспериментальном отеке мозга у кроликов

Контроль			Метамизил 3 мг/кг			Спазмолитин 20 мг/кг		
вес в г			вес в г			вес в г		
кроликов	сырого мозга	сухого остатка	кроликов	сырого мозга	сухого остатка	кроликов	сырого мозга	сухого остатка
2000	11,0	2,15	2100	9,5	2,2	2100	9,6	2,1
2500	10,8	2,2	2400	9,8	2,1	2500	9,4	2,15
2700	11,2	2,1	2600	9,4	2,15	2650	9,7	2,0
2800	10,5	1,95	2900	10,1	2,0	2800	9,8	2,15
3000	10,9	2,0	3100	9,7	2,0	2900	10,1	2,2
3100	11,6	2,3	3200	9,2	2,1	3100	9,4	2,25
3100	11,4	2,2	3200	8,5	2,0	3150	9,3	2,3
3300	11,2	2,15	3400	10,1	2,2	3500	10,2	2,3
Среднее 2800	11,1	2,13	2850	9,56	2,09	2800	9,7	2,18
	0,390*	5,25**	—	0,335*	4,57**	—	0,346*	4,45**

* Отношение веса мозга $\times 100$ к весу кролика.

** Отношение веса сырого мозга к весу сухого остатка.

рольных и подопытных животных, мы пришли к выводу, что центральные холинолитики (метамизил и спазмолитин) в такой постановке опытов оказывали выраженный защитный противоотечный эффект.

Опыты с раздражением твердой мозговой оболочки (Ю. Н. Арестенко, В. В. Морозов, В. Л. Лесницкая, 1956) электрическим током (3—5 в, 75—250 гц, 0,1—0,5 мсек в течение 5—10 мин), а также с раздражением гипоталамической области показали, что нанесение раздражения на указанные области приводит к быстрому развитию отека мозга. Об этом можно было судить по величине протрузии мозгового вещества через трепанационное отверстие, а также по характеру патологических изменений, обнаруживаемых при последующем изучении срезов мозга¹.

Раздражение твердой мозговой оболочки или гипоталамической области после применения центральных холинолитиков не вызывало столь выраженных изменений: протрузия мозга была незначительной, а на гистологических препаратах патологические изменения обнаруживались в меньшей степени.

Так, например, периваскулярные кровоизлияния и переполнения сосудов кровью встречаются значительно реже и менее выражены, участки разволокнения глиоретикулума небольшие, редко расположенные. Белое вещество подкорковых образований почти не имеет пустот и ячеек, постоянно встречающихся на контрольных препаратах. При окраске по Нисслю ганглиозные клетки коры имеют вид нормальных клеток и только изредка (вблизи расположения электродов или на границе трепанационного отверстия) можно обнаружить клетки с признаками вакуолизации протоплазмы и сморщивания. На срезах мозга кроликов, получавших метамизил, почти не встречаются хроматолиз ганглиозных клеток, растворения нисслевского вещества и превращения клеток в «тени» (рис. 43, б).

На основании визуальных, гистологических наблюдений и взвешиваний мозга можно, таким образом, заключить, что использованные нами центральные холинолитики (метамизил и спазмолитин) предупреждают развитие отека мозга при механическом и электрическом его раздражении.

В 1947 г. В. И. Бромберг выдвинул положение, согласно которому в механизме отека мозга, при сотрясении его, главную роль играют рефлексы с ядер блуждающего нерва на сосудистую систему. Это положение получило экспериментальные обоснования в работах Б. Н. Клосовского (1946),

¹ Приношу искреннюю признательность заведующему лабораторией патологии нервной системы Отдела патанатомии ИЭМ профессору Ю. М. Жаботинскому за просмотр и описание всех гистологических препаратов, за ценные указания и помощь.

Ю. Н. Арестенко, В. В. Морозова, В. Л. Лесницкой (1956): раздражение центрального конца блуждающего или других нервов вызывало отек мозга. Предварительное введение атропина оказывало благотворное влияние на такой отек мозга (В. Л. Лесницкая с соавт., 1959).

Для выявления защитных свойств веществ при остром отеке — набухании мозга, возникающем при сильной и продол-

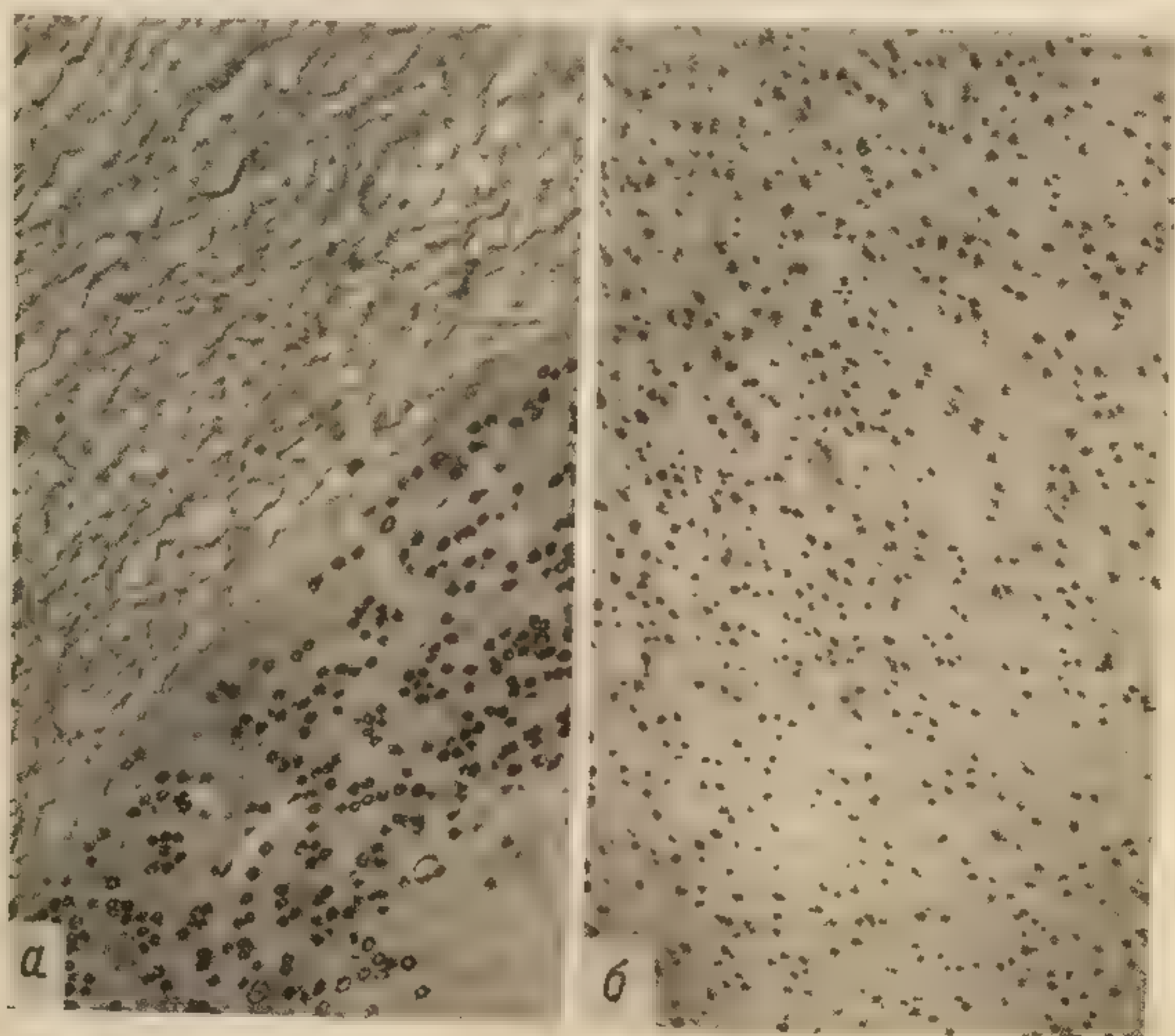


Рис. 43. Патоморфологические изменения в мозгу у кроликов при экспериментальном отеке мозга (микрофото срезов).

а — контроль; б — после метамизила. Продольный срез через одно полушарие. В контроле подкорковое белое вещество отчетливо, а метамизилом резко разрушено. Ув. 120.

жительной афферентной стимуляции (раздражение центрального конца блуждающего или седалищного нервов электрическим током — 25—250 гц, 3—10 в, 0,1—0,5 мсек в течение 5—15 мин), нами была выполнена специальная группа опытов. На кимографе регистрировали величину внутричерепного давления, а также исследовали срезы мозга.

Опыты с предварительным введением центральных холинолитиков (спазмолитина и метамизила) показали, что после нанесения раздражения (центральный конец нервов) внутричерепное давление у таких животных повышалось в незначительной степени (на 2—10 см вод. ст.) и постоянно было меньшим, чем

в контроле
ного раздражения

Контроль

Среднее

Спазмолитин —
20 мг/кг

Среднее

Метамизил — 3 мг/кг

Среднее

Гистологическое
центральные холино-
логические изменения
выражены, чем у ко-
Представляет ин-
в силе предупредит
при раздражении бл-
оказывал лучший за-
следний был приме-
ское действие его
5 мг/кг). В опыта

в контрольных опытах, даже при нанесении в 2 раза более сильного раздражения (рис. 44, табл. 25).

Таблица 25

*Изменение внутричерепного давления у кроликов
при сильных афферентных стимулах*

	Величина внутричерепного давления в см вод. ст. через					
	1 ч	2 ч	3 ч	1 ч	2 ч	3 ч
	после прекращения раздражения					
	седалищного нерва			блуждающего нерва		
	4	7	12	5	10	18
Контроль	5	10	18	6	12	15
	6	12	18	4	13	20
	3	10	16	7	15	18
	8	15	22	5	12	20
Среднее	5,02	10,1	17,2 ÷ 4,4	5,4	12,4	18,0 ÷ 2,5
Спазмолитин — 20 мг/кг	3	8	12	3	5	9
	2	6	8	2	6	10
	4	5	10	3	10	15
	1	5	9	4	8	11
	3	7	11	2	5	8
Среднее	2,6	6,2	10,0 ÷ 1,9	2,8	6,8	10,6 ÷ 3,3
Метамизил — 3 мг/кг	2	5	9	2	4	7
	4	7	14	1	3	5
	3	6	10	2	5	9
	3	5	8	3	4	8
	3	4	11	2	5	10
Среднее	3	5	10,4 ÷ 3	2	4,2	7,8 ÷ 0,75

Гистологическое изучение мозга кроликов, которым вводили центральные холинолитики, показало, что в этих случаях патологические изменения в тканях мозга были значительно менее выражены, чем у контрольных животных (рис. 44).

Представляет интерес обнаруженное в этих опытах различие в силе предупреждающего действия метамизила и спазмолитина при раздражении блуждающего и седалищного нервов. Так, при раздражении блуждающего нерва метамизил в дозе 3 мг/кг оказывал лучший защитный эффект, чем спазмолитин, если последний был применен в таких дозах, когда М-холинолитическое действие его проявлялось еще недостаточно сильно (3—5 мг/кг). В опытах же с раздражением центрального конца

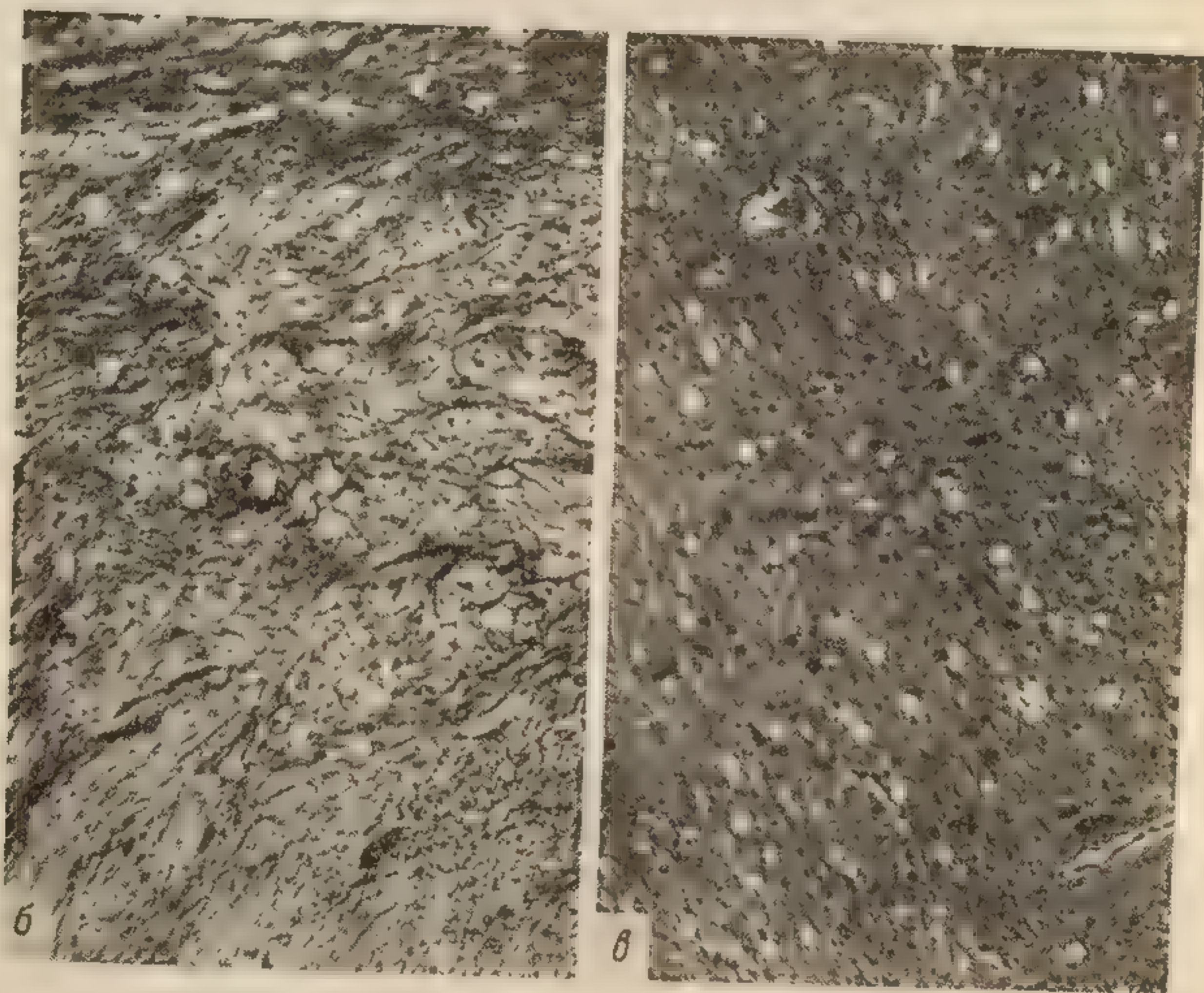
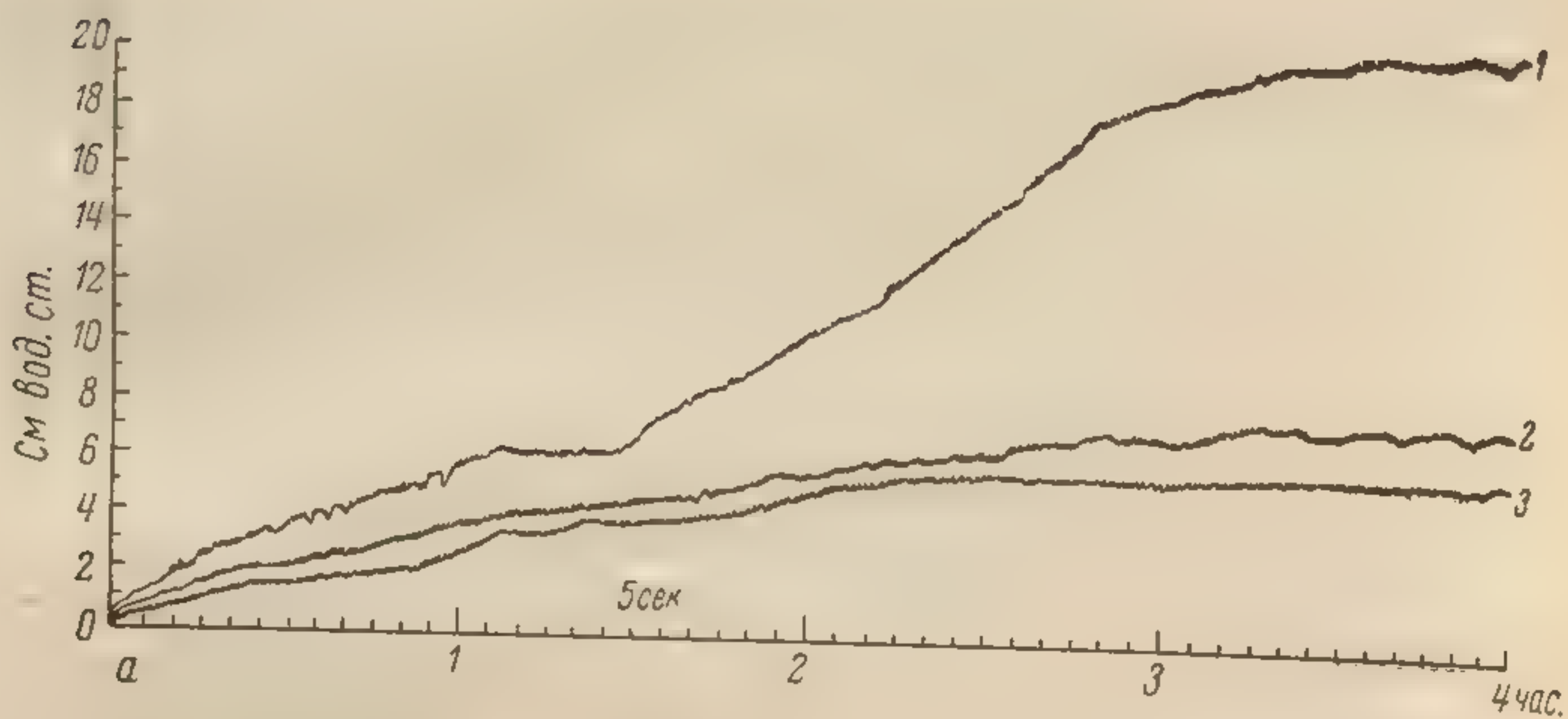


Рис. 44. Защитный эффект метамизила при сильных афферентных импульсах (раздражение блуждающего нерва).

а — изменение внутричерепного давления у ненаркотизированных кроликов при раздражении центрального конца блуждающего нерва: 1 — контроль с раздражением; 2 — метамизил+раздражение; 3 — контроль без раздражения; б — микрофото среза мозга контрольного животного; в — микрофото среза мозга животного, получившего центральный холинолитик.

седалищного нерва
выражается в
Прогрессирующее
различных
маническом
дражении твер
импульсации
или седалищного
мозга.

Механизм об
ного эффекта
ному какому-ли
в защитном эфф
изменять межце
редачу нервных
менять их функ
импульсов по во
формации.

Уменьшение
ствий на сосуды
лекторных наруш
вероятно, ослабл
отека мозга (Л.
1950, 1958; А. И.

Центральные
стемы мозга и д
эффектов эндоген
к нему веществ,
ствах в головном
(Е. Б. Бабский и
гер, Г. Н. Кассил

Дженкнер (Jen
зированных пенто
казал, что после
(0,5 мг) наступал
факт не наступал
акинетона (1—2
ский эффект холи
связан со способ
ряющий эффект э

В защитном де
играет роль такж
пстребление кисло
Bose, Vijayavargi
нисенко, 1961; П.
1962). Как показ
тов клетки мозга

седалищного нерва спазмолитин уже и в таких дозах оказывал выраженное предупреждающее влияние.

Проведенные исследования на кроликах показали, что при различных воздействиях на организм животного — прямом механическом или электрическом раздражении ткани мозга, раздражении твердой мозговой оболочки или сильной афферентной импульсации (раздражение центрального конца блуждающего или седалищного нервов) возникает острый отек — набухание мозга.

Механизм обнаруженного в настоящем исследовании защитного эффекта центральных холинолитиков нельзя свести к одному какому-либо виду действия. Можно полагать, что главным в защитном эффекте является способность веществ этого ряда изменять межцентральные взаимоотношения (блокировать передачу нервных импульсов между отдельными центрами и изменять их функциональное состояние) и тормозить передачу импульсов по восходящей активирующей системе ретикулярной формации.

Уменьшение рефлекторных влияний, в частности, воздействий на сосуды мозга обуславливает меньшую степень вазорефлекторных нарушений при раздражении и травме. Этим самым, вероятно, ослабляется одно из ведущих звеньев в патогенезе отека мозга (Л. О. Корст, 1940; Б. И. Клосовский, 1944, 1946, 1950, 1958; А. И. Арутюнов, 1954, и др.).

Центральные холинолитики, блокируя холинергические системы мозга и других образований, препятствуют проявлению эффектов эндогенного ацетилхолина и сенсibiliзирующих к нему веществ, постоянно образующихся в больших количествах в головном мозгу при травмах и других воздействиях (Е. Б. Бабский и И. Ф. Минаев, 1954; Н. И. Гращенков, И. М. Иргер, Г. Н. Кассиль, 1958; Закс, 1957, и др.).

Дженкнер (Jenckner, 1962) в опытах на кроликах, наркотизированных пентобарбиталом, методом реоэнцефалографии показал, что после внутрикаротидного введения ацетилхолина (0,5 мг) наступало резкое расширение сосудов мозга. Этот эффект не наступал при предварительном введении холинолитика акинетона (1—2 мг/кг). Автор делает вывод, что терапевтический эффект холинолитиков при травмах черепа, отеке мозга связан со способностью таких веществ устранять сосудорасширяющий эффект эндогенного ацетилхолина.

В защитном действии центральных холинолитиков, очевидно, играет роль также их способность снижать основной обмен и потребление кислорода тканью мозга (Бозе, Вайджейваргиа — Bose, Vijayvargiya, 1960; М. С. Чернин, Я. А. Рудаев и П. П. Денисенко, 1961; П. П. Денисенко, М. С. Чернин и Я. А. Рудаев, 1962). Как показали наши опыты, во время действия препаратов клетки мозга менее чувствительны к недостатку кислорода,

возникающему при нарушениях вазорегуляции и начинающемся отеке мозга.

Г. А. Ливанов (1962б) в нашей лаборатории показал, что метамизил и спазмолитин повышают жизнедеятельность мозга кошек при ишемии и асфиксии: биоэлектрическая активность мозга после центральных холинолитиков в этих условиях сохранялась дольше и восстанавливалась гораздо раньше, чем в контрольных опытах.

И. Н. Январева (1959), Л. Г. Макаров (1962) вызывали у наркотизированных кошек острую аноксию головного мозга пережатием общих сонных и позвоночных артерий. Предварительное введение атропина в 60% случаев вызывало удлинение сроков переживания бульбарных центров: дыхательного в 17 раз, а сосудодвигательного — в 12 раз. Можно предполагать, что в защитном действии центральных холинолитиков и атропина важную роль играет их способность блокировать рефлекторные влияния и уменьшать энергетические затраты.

Снижение реактивности организма, ограничение афферентных импульсов из области травмы и эфферентных импульсов из подкорково-стволовых аппаратов, находящихся в состоянии патологического возбуждения, является обоснованным и целесообразным при лечении отека мозга и черепномозговых травм. Учитывая важную роль в патогенезе указанных патологических реакций как центральных отделов вегетативной нервной системы, так и ее проводящих путей, можно думать, что блокада этой системы будет иметь значение для предупреждения и лечения отека мозга (Б. Г. Егоров и Э. И. Кандель, 1958).

Вполне понятно, что механизм защитного действия центральных холинолитиков при отеке мозга гораздо сложнее, чем мы пока что себе представляем, и требует дальнейшего изучения. Однако уже сейчас можно полагать, что определенным подбором доз и сочетанием веществ центрального холинолитического действия можно в значительной мере предупредить развитие острого отека — набухания мозга. Имеются основания предполагать, что центральные холинолитики могут быть полезными и при лечении уже начавшегося или развившегося отека мозга (см. след. гл.).

ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ НЕЙРО-ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Работами отечественных и зарубежных исследователей показана роль холинергических синаптических систем в протекании регуляторных процессов нейро-эндокринной системы. Значительный вклад в изучение этого вопроса сделан действительным членом АМН СССР профессором С. В. Аничковым и его

учениками (С. В. Аничков, Е. И. Малыгина, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженков, 1960; С. В. Аничков и А. Н. Поскаленко, 1959; С. В. Аничков, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженков, 1963).

В этих работах отчетливо выявилось влияние центральных холинолитиков на многосторонние регулирующие функции гипофиза, а также гипоталамической области.

А. Н. Поскаленко (1958, 1959, 1960, 1962), С. В. Аничков, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженков (1963) и другие установили, что система гипофиз — кора надпочечников содержит холинергические элементы, воздействуя на которые можно изменить уровень кортикостероидов в крови (Казентини, Де Поли, Мартини — Casentini, De Poli, Martini, 1957).

По данным А. Н. Поскаленко (1958, 1959) центральный холинолитик дифацил (спазмолитин) в дозах 20—100 мг/кг вызывал эозинопению в периферической крови крыс и снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс с 450 до 340 мг%, т. е. под влиянием препарата повышалась кортикальная активность надпочечников. В дальнейших работах (1960, 1962) автор использовала метод Н. А. Юдаева и Ю. А. Панкова (1958) и показала, что центральные холинолитики с выраженными Н-холинолитическими свойствами (дифацил, тифен, апрофен, дипрофен) повышают активность коры надпочечников. Усиливающее влияние дифацила на кору надпочечников происходит, по мнению А. Н. Поскаленко, при участии АКТГ гипофиза, обусловлено действием дифацила на центральные холинергические элементы гипоталамо-гипофизарной системы.

Центральный холинолитик амизил в дозах 0,2—0,5 мг/кг внутривенно не вызывал значимых изменений содержания 17-оксикортикостероидов в периферической крови у собак. На основании таких результатов А. Н. Поскаленко сделала вывод, что блокирование центральных М-холинореактивных систем амизилом менее существенно отражается на кортикальной активности надпочечников. Однако амизил практически полностью устранял стимулирующий эффект ареколина (С. В. Аничков, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженков, 1963).

Е. И. Малыгина (1961, 1962) в опытах на децеребрированных кошках, интактных кроликах и кроликах с удаленным и денервированным надпочечником показала, что пентафен, дифацил (спазмолитин) в дозах 5 мг/кг и амизил в дозах 5—3 мг/кг не изменяли содержание сахара в периферической крови, но оказывали значительное влияние на морфинную гипергликемию (табл. 26). Центральные Н-холинолитики дифацил и пентафен в дозах 5 мг/кг усиливали, а амизил в дозе 3 мг/кг уменьшал морфинную гипергликемию у кроликов (табл. 27). На основании полученных данных Е. И. Малыгина сделала вывод, что влияние центральных холинолитиков на адреналовую функцию надпочечников осуществляется за счет действия веществ на

холинэргические системы гипоталамических центров и передней доли гипофиза.

Таблица 26

Влияние центральных холинолитиков на адреноловую функцию надпочечников (по Е. И. Малыгиной, 1962)

До введения веществ		Вещество	Доза в мг/кг	После введения веществ	
количество наблюдений	сахар крови, мг%			количество наблюдений	сахар крови, мг%
Опыты на децереброванных кошках					
10	219±15,9	Дифацил	5	21	200±9,9
7	190±11,0	Пентафен	5	18	189±2,5
7	193±17,9	Амизил	5	10	191±17,0
Опыты на интактных кроликах					
123	100±1,5	Дифацил	5	3	114±4,6
		Пентафен	3	8	111±3,7
		»	5	30	100±2,2
		Амизил	5	15	111,2±3,8
Опыты с удаленным правым и денервированным левым надпочечником					
36	77±1,4	Пентафен	3	8	78±1,8
		Дифацил	3	13	77±2,2
		Амизил	3	16	74±3,0

Таблица 27

Влияние центральных холинолитиков на морфинную гипергликемию у кроликов (по Е. И. Малыгиной)

Количе- ство на- блюдений	Вещество	Доза в мг/кг	Содержание сахара (мг%) через			
			1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
13	Морфин	30	177 ± 10	164 ± 8,3	148 ± 8,4	132 ± 4,4
8	»	30				
	+ дифацил	5	233 ± 33	258 ± 27	223 ± 12,4	202 ± 22
10	морфин + пентафен	5	257 ± 30,9	258 ± 26	193 ± 26,8	165 ± 6,5
10	морфин + амизил	5	143 ± 16	153 ± 14,7	153 ± 13,4	113 ± 2,5

М. А. Игнатъева (1962) в опытах на крысах установила, что дифацил (спазмолитин) и пентафен могут оказывать антидиуретический эффект. Поскольку эти вещества в таких же дозах (1—7 мг/кг) практически не оказывали влияния на диурез гипофизэктомированных крыс, автор сделала вполне закономерный вывод о центральной природе антидиуретического эффекта дифацила и пентафена. Однако вряд ли можно согласиться с ее заключением (толкованием механизма наблюдаемого фено-

мена), что «исследованные вещества действуют на заднюю долю гипофиза, усиливая отделение антидиуретического гормона, который и вызывает задержку диуреза». Трудно допустить, что блокада холинергических синаптических систем приводит к возбуждению (усилению физиологических функций) тех образований, где эти системы расположены. Более вероятно, что после введения дифацила и пентафена происходит блокада передачи импульсов от нервных регулирующих центров на заднюю долю гипофиза или еще более опосредованно — выключение таламических тормозных центров, вследствие чего и усиливается отделение антидиуретического гормона гипофиза.

Т. Н. Томилина (1962), исследуя влияние дифацила на тиреотропную функцию гипофиза в опытах на крысах, показала, что при длительном введении животным дифацила в дозе 10 мг/кг (ежедневно вместе с кормом) значительно возрастал эффект тироурацила: вес щитовидной железы увеличивался на 4—23% по сравнению с изменениями, вызванными одним тироурацилом, а в самой ткани железы наблюдались признаки резкого раздражения (исчезновение коллоида, расширение капиллярной сети, увеличение размеров клеток фолликулярного эпителия, изменения ядер этих клеток, появление большого количества вакуолей в протоплазме клеток и др.).

Все эти данные автором рассматриваются как проявление повышенной тиреотропной функции гипофиза, наступившей под влиянием вводимого извне дифацила. Полученные Т. Н. Томилиной данные бесспорны, однако их трактовка вызывает возражение. Автор сделала вывод, что дифацил повышает тиреотропную функцию гипофиза. Такое заключение справедливо только по отношению к конечному результату введения в организм дифацила, но несколько не раскрывает механизм действия дифацила.

При изучении влияния центральных холинолитиков на эмоциональное состояние и поведение животных нами было установлено, что центральный холинолитик метамизил в дозах 0,25—0,5 мг/кг подкожно вызывал у кошек задержку наступления периода течки и значительно сокращал ее продолжительность (П. П. Денисенко, 1960е, 1962д). На основании этих данных нами было сделано предположение о прямом угнетающем влиянии метамизила на гипоталамо-гипофизарную область и снижение вследствие этого гонадотропной функции гипофиза. Экспериментальную проверку выдвинутого предположения провели в нашей лаборатории В. Е. Рыженков и В. В. Павлыш (1963).

В опытах на неполовозрелых мышах и крысах этими авторами было установлено, что метамизил в дозах 25—50 мг/кг при длительном введении тормозил рост яичников и матки по сравнению с контролем, в то время как прибавка в весе животных была одинакова (табл. 28).

Таблица 28

Влияние метамизила на созревание полового аппарата у самок мышей и крыс (по В. Е. Рыженкову, 1963)

Вид животных	Количество	Средний вес животных в г		Вещество в мг/кг под кожу	Продолжительность введения в днях	Вес полового аппарата в мг		Достоверность
		до начала введения	после введения			матка	яичники	
Мыши	20	8,0	12,6	Метамизил, 50	16	Общий вес	$16,4 \pm 0,56$	0,05
	18	8,0	13,0	Физиол. раствор	16	Общий вес	$20,5 \pm 1,7$	
Крысы	18	56,0	75,0	Метамизил, 50	14	$22,4 \pm 3,5$	$14,6 \pm 1,0$	0,001
	18	56,0	78,0	Физиол. раствор	14	$45,0 \pm 4,0$	$20,0 \pm 0,8$	

Поскольку контролирующее влияние на формирование полового аппарата осуществляется гонадотропным гормоном гипофиза, то угнетающее влияние метамизила, очевидно, обусловлено торможением выделения этого гормона из гипофиза. Об этом свидетельствуют данные, полученные в опытах на крысах с введением синэстрола и метамизила и последующим определением (на биологических объектах) содержания фолликулостимулирующего гормона в гипофизах. Трехкратная инъекция взвеси гипофизов крыс, получавших метамизил, синэстрол или физиологический раствор, оказывала различное влияние на рост полового аппарата неполовозрелых крыс-самок: эффект инъекции суспензии гипофизов крыс, получавших метамизил, был только немного большим по сравнению с эффектом инъекции суспензии гипофизов крыс, получавших синэстрол, и намного уступал эффекту введения взвеси гипофизов, взятых от нормальных крыс.

Возможно, что угнетающее влияние метамизила на гипофиз (гонадотропную функцию гипофиза) не прямое, а осуществляется через гипоталамические образования, которые тесно связаны с гонадотропной функцией гипофиза.

Результаты изучения тормозного влияния центрального холинолитика метамизила на гонадотропную функцию гипофиза и, следовательно, на половой аппарат животных согласуются с более ранними данными об угнетающем влиянии на половую деятельность атропина (Гершберг, Хьюдобро — Herschberg, Huidobro, 1953; Дрешер, Цетлер — Drescher, Zetler, 1955; Цетлер, Дрешер, 1955; Соулайре, Соулайре, 1957; Кранстон — Cranston, 1958).

Заканчивая краткий обзор о влиянии центральных холинолитиков на деятельность нейро-эндокринной системы следует указать, что большинство известных в настоящее время эффектов, наступающих при введении в организм таких препаратов, обусловлено прямым или опосредованным их влиянием на гипоталамо-гипофизарную систему. Это проявляется в увеличении выброса корой надпочечников 17-оксикетостероидов, усилении адреналовой функции мозгового вещества, повышении продукции антидиуретического и тиреотропного гормонов и торможении гонадотропной функции гипофиза.

Выявленные особенности действия центральных холинолитиков на нейро-эндокринную систему наряду с другими их свойствами определяют возможности практического использования центральных холинолитиков. Примером такой возможности может служить применение метамизила для угнетения гонадотропной функции гипофиза. В этом отношении метамизил имеет ряд преимуществ перед синэстролом: не обладает бластомогенными свойствами, не вызывает нежелательных явлений (гинекомастии), благотворно влияет на психику больных (транквилизирующее действие).

Спазмолитин, пентафен и метамизил могут назначаться при сахарном диабете, для повышения деятельности щитовидной железы и т. п.

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ОБМЕНА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ

В фармакологии центральных холинолитиков вопрос о влиянии веществ этой группы на обменные процессы наименее разработан. Исходя же из данных о высокой физиологической активности центральных холинолитиков, можно было предполагать, что вызываемые ими изменения в функциональной деятельности отдельных систем и состоянии организма сопровождаются определенными сдвигами в обменных процессах. В литературе имеются некоторые данные, свидетельствующие о правомерности такого предположения.

Дечи, Мехаш (Decsi, Mehas, 1959) изучали влияние различных фармакологических агентов на окислительное фосфорилирование (ОФ) в гомогенатах головного мозга и печени крыс, кошек, собак. Этими авторами было показано, что бенактизин (амизил) в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ сильнее разобщал ОФ тканей мозга, чем печени, в то время как мепротан (10^{-3}) разобщал ОФ тканей мозга и стимулировал ОФ ткани печени. Как бенактизин (амизил), так и мепротан разобщали ОФ преимущественно в препаратах гипоталамуса.

По данным Дечи и Мехаш бенактизин не угнетал поглощение кислорода тканями мозга. По данным же Бозе, Вайджейваргиа

(1960), бенактизин в концентрациях от 320 μ /мл угнетал поглощение кислорода гомогенатом головного мозга.

И. М. Каркалицкий (1960) показал, что пентафен и дифазин при подкожном введении крысам в дозах 50 мг/кг резко угнетали активность цитохромоксидазы и усиливали активность сукциндегидразы всех тканей мозга, за исключением коры, где пентафен не изменял активности сукциндегидразы. Потребление кислорода животным после введения этих холинолитиков снижалось на 16,6—31,6%.

З. В. Волкова (1959) отметила изменение в поглощении кислорода после апрофена. Препарат в дозе 10 мг/кг вызывал в первый час после введения повышение поглощения кислорода на 21,1%, однако при повторных введениях апрофена в дозе 5 мг/кг в течение 14 дней поглощение кислорода снижалось на 12,2%.

М. С. Чернин и Я. А. Рудаев (1961) в наблюдениях на 126 больных выявили некоторые особенности влияния центральных холинолитиков метамизила и метилдифацила на основной обмен, внешнее и тканевое дыхание.

Внешнее дыхание изменялось уже через 10—15 мин после введения центральных холинолитиков. Характер и выраженность этих изменений зависели от дозы препарата. Так, после введения метамизила в количестве 1—2 мг отмечалось значительное увеличение частоты и некоторое снижение глубины дыхания. После применения препарата в дозе 5 и более миллиграммов частота дыхания снижалась и в некоторых отдельных случаях доходила до 10 циклов в минуту; глубина дыхания увеличивалась до 1200—1500 мл, а минутный объем дыхания возрастал до 14 л.

Вентиляционный эквивалент, определяемый по Антони, после употребления метамизила в малых дозах всегда был высоким. Дополнительное введение в организм препаратов, как правило, приводило к снижению вентиляционного эквивалента. Применение центральных холинолитиков в больших дозах обуславливало выраженное центральное действие и снижение вентиляционного коэффициента до 3—5 при 2—10 в норме. При этом коэффициент использования кислорода по Гербсту увеличивался до 26—30 (норма 10—40), эффективность внешнего дыхания повышалась.

После применения метамизила в дозе 5 мг потребление кислорода начинало уменьшаться и на 15—20-й минуте снижалось на 10—15%. Соответственно снижался и основной обмен. После введения метамизила в дозе 1—2 мг основной обмен изменялся незначительно. В большинстве случаев после применения метамизила (5 мг, без других нейроплегиков) тканевая гипоксия (определяемая по методу Уленбрука) значительно уменьшалась или полностью исчезала. Следует отметить, что применение ме-

таминизил
зывалось
так как
мена пр
тканевой
нин, Я.
и основн
ных, опер

Из

Частота ды
Глубина ды
МОД . . .
ВЭ . . .
Коэффицие
рода . . .
Основной о

Влиян
остаётся
встретили
влияний
фацил) н
Г. П. Фед
Е. Ф. Со
ления тр
и фумарс
ния холес
введения
рина — п
Л. М.
12 кроли
белков п
чается от
группы в
Под
3 мг/кг —
1—2%, н
введения

тамизила в сочетании с другими нейроплегиками выгодно сказывалось на внешнем и тканевом дыхании во время наркоза, так как имелось достаточно большое снижение основного обмена при сниженном вентиляционном эквиваленте и умеренной тканевой гипоксии или без нее (П. П. Денисенко, М. С. Чернин, Я. А. Рудаев, 1962). О наступающих изменениях дыхания и основного обмена можно судить по данным спирографии больных, оперированных под закисью азота с метамизилом (табл. 29).

Таблица 29

Изменения дыхания и газообмена под влиянием метамизила

Показатели	В норме		После метамизила		В конце операции	
	воздух	кис-лород	воздух	кис-лород	воздух	кис-лород
Частота дыханий	15	13	11	11	17	17
Глубина дыханий (объем в мл)	600	600	700	700	800	600
МОД	9	8	7	7	14	11
ВЭ	8	6	3	2	5	3
Коэффициент использования кислорода	44	47	34	45	16	30
Основной обмен (в %)	—	+38	—	—20	—	—

Влияние центральных холинолитиков на другие виды обмена остается еще мало изученным. В доступной нам литературе мы встретили несколько сообщений об отсутствии существенных влияний центральнодействующих веществ (апрофен, тифен, дифацил) на липоидный обмен (Н. Г. Стройкова, Л. В. Иванова, Г. П. Федорова, 1961; З. В. Волкова, 1959). Правда, по данным Е. Ф. Сопина (1957), атропин повышал интенсивность обновления трудногидролизуемых фосфорных соединений, лимонной и фумаровой кислот, фосфолипидов и снижал процесс обновления холестерина в мозгу. Количество же этих соединений после введения атропина почти не изменялось, а содержание холестерина — повышалось.

Л. М. Сичкориз (1962) в экспериментах на 10 собаках и 12 кроликах получил очень интересные данные об изменении белков плазмы крови под влиянием амизила и диафена (отличается от амизила наличием атома хлора вместо гидроксильной группы в кислотной части молекулы).

Под влиянием диафена и амизила (15 мг/кг кроликам, 3 мг/кг — собакам) общий белок сыворотки увеличивался на 1—2%, начиная с первых часов после введения до 10-го дня введения веществ.

В опытах с применением диафена отмечено увеличение тонкодисперсных фракций белка (альбуминов), в то время как после амизила нарастало количество грубодисперсной фракции белка (глобулинов).

Данные об изменении белковых фракций сыворотки крови под влиянием центральных холинолитиков позволяют лучше понять механизм защитного действия центральных холинолитиков при ожоговом шоке. Материалы о влиянии некоторых центральных холинолитиков на белковый обмен тканей желудка подробно изложены в монографии С. В. Аничкова и И. С. Заводской (1965).

Изменение (снижение) основного обмена и потребления кислорода после применения центральных холинолитиков представляет практический интерес для анестезиологии, в особенности при реанимации больных.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ СНОТВОРНЫХ И НАРКОТИКОВ

Материалы предыдущих глав показывают, что под влиянием центральных холинолитиков деятельность центральной нервной системы изменяется в значительной степени. Эти изменения чаще носят характер угнетения. Последнее представляет определенный интерес открывающейся возможностью использовать данные вещества с лечебной целью. Однако для практической медицины, как известно, важен не только прямой эффект данного лекарственного средства, но и возможность с его помощью изменять действие других фармакологических агентов, например наркотиков, снотворных, анальгетиков, транквилизаторов.

Результаты экспериментального изучения этого вопроса составляют основное содержание последующих трех разделов.

С. С. Крылов (1955) на основании полученных им данных о характере угнетающего влияния диазила (амизила) и спазмолитина на условнорефлекторную деятельность собак высказал предположение о возможном потенцировании с помощью этих веществ действия снотворных. Однако экспериментально это предположение им не было проверено.

В том же году Якобсон, а в 1956 г. его сотрудники Холтен и Ларсен изучили влияние бенактизина (амизила) и некоторых сходных с ним по строению сложных эфиров на снотворный эффект барбамила. Ими было установлено, что внутрибрюшинное введение бенактизина (10 мг/кг) за 30 мин до применения барбамила (100 мг/кг) увеличивало в 5 раз продолжительность бокового положения мышей по сравнению с контрольными группами.

Весьма интересным оказался тот факт, что атропин, превосходящий бенактизин по периферическому холинолитическому

действием
опытов в
В опы
оценку у
действия
и П. П. Д
В каче
использова
этиловый
действия п
метилдифа
новые сое
ИЭМ-112, I
(П. П. Дени
Хлоралгид
денни вызы
30—40%, а
Перечисл
внутрибрюш
метного влия
После вве
ствия холинс
тельное увели
сти подопытн
хлоралгидрат
Влияние
Препара
Контроль . . .
Спазмолитин . . .
Метилдифацил . . .
Амизил . . .
Метамизил . . .
Пентафен . . .
Апро . . .
Тро . . .
И . . .
И . . .
И . . .

действию в два раза, практически не оказывал в их постановке опытов влияния на снотворный эффект барбамил.

В опытах на мышах и кроликах мы провели сравнительную оценку усиливающего влияния холинолитиков центрального действия на эффекты снотворных и наркотиков (С. В. Аничков и П. П. Денисенко, 1959).

В качестве снотворных и наркотических веществ были использованы барбамил, хлоралгидрат, гексенал, тиопентал и этиловый эфир. Из веществ центрального холинолитического действия применяли: амизил, апрофен, дипрофен, метамизил, метилдифацил, пентафен, тифен, тноэстер-22, тропацин, а также новые соединения ИЭМ-268, ИЭМ-23, ИЭМ-30, ИЭМ-111, ИЭМ-112, ИЭМ-401, ИЭМ-403, ИЭМ-418, ИЭМ-411, ИЭМ-425 (П. П. Денисенко, 1960д).

Хлоралгидрат в дозах 250 мг/кг при внутрибрюшинном введении вызывал уменьшение двигательной активности мышей на 30—40%, а сон («боковое положение») — у 3—5 мышей из 20.

Перечисленные выше холинолитики в дозах 5—10 мг/кг при внутрибрюшинном введении не оказывали сколько-нибудь заметного влияния на общее поведение и состояние животных.

После введения хлоралгидрата в дозе 250 мг/кг на фоне действия холинолитиков в большинстве случаев отмечалось значительное увеличение периода пониженной двигательной активности подопытных животных и усиление наркотического действия хлоралгидрата (табл. 30).

Т а б л и ц а 30

Влияние центральных холинолитиков на снотворный эффект хлоралгидрата 250 мг/кг

Препарат.	Доза в мг/кг	Количество животных	Продолжительность в мин		
			времени до наступления бокового положения	бокового положения	пониженной двигательной активности после пробуждения
Контроль	—	200	30 ± 2	10 ± 3	40 ± 4
Спазмолитин	20	20	25 ± 1,5	30 ± 5	60 ± 5
Метилдифацил	20	20	20 ± 1,0	35 ± 5	75 ± 4
Амизил	5	20	15 ± 1,0	50 ± 6	88 ± 6
Метамизил	5	20	10 ± 0,5	65 ± 5	110 ± 8
Пентафен	20	20	20 ± 1,0	35 ± 3	70 ± 6
Апрофен	20	20	18 ± 0,8	40 ± 4	82 ± 5
Тропацин	20	20	20 ± 0,5	40 ± 3	72 ± 4
ИЭМ-112	5	20	15 ± 0,5	45 ± 2	85 ± 6
ИЭМ-401	5	20	16 ± 0,8	40 ± 3	75 ± 7
ИЭМ-23	5	20	16 ± 0,4	35 ± 4	72 ± 6

Примечание. Холинолитики вводили за 10 мин до хлоралгидрата.

В опытах с применением хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг на фоне действия холинолитиков было отмечено такое же отчетливое усиление снотворного действия по сравнению с контролем. Однако различие в продолжительности «бокового положения» при применении 250 и 300 мг/кг хлоралгидрата на фоне действия холинолитика в одинаковых дозах не было очень выраженным. Это, как нам кажется, может служить доказательством тому, что центральные холинолитики способны усиливать действие снотворных, в частности хлоралгидрата, по типу потенцирования действия.

Барбамил применяли в опытах на мышах в одной дозе — 100 мг/кг, что вызывало у контрольных животных полунаркоз продолжительностью около 60 мин. При предварительном введении холинолитиков в дозе 5 мг/кг наблюдалось усиление действия барбамилла, продолжительность «бокового положения» мышей возрастала в этих случаях в два и более раза (табл. 31). Увеличение доз холинолитиков до 10 мг/кг сопровождалось еще большим повышением наркотического действия барбамилла. Поскольку холинолитики в таких дозах сами по себе не оказывали снотворного эффекта, то следует признать, что мы имеем дело с потенцированием действия барбамилла.

Влияние центральных холинолитиков на эффект снотворных и наркотиков на кроликах изучали в 2 вариантах опытов. В первом случае силу действия наркотиков оценивали по продолжительности «бокового положения», а во втором — по изменению рефлексов при определенной насыщенности крови этиловым эфиром (Б. Г. Жилис, 1959).

Гексенал и тиопентал вводили также внутривенно в дозах, еще не оказывавших наркотического действия (10 и 5 мг/кг). Гексенал и тиопентал в тех же дозах после применения центральных холинолитиков, как правило, вызывали наркоз продолжительностью 5—30 мин (табл. 32).

В силу того, что оценка глубины наркоза по изменению ЭЭГ при комбинации наркотиков с центральными холинолитиками значительно затруднялась из-за изменений биоэлектрической активности, обусловливаемых самими холинолитиками, нами были проведены наблюдения с оценкой глубины наркоза по степени угнетения рефлексов при определенной концентрации эфира в крови. В этих опытах был использован один центральный холинолитик — метамизил. Кровь у животных (контрольных и подопытных) брали при достижении примерно одинаковой степени угнетения роговичного и брюшинного рефлексов.

Экспериментальных работ, посвященных вопросу комбинации холинолитиков и эфира, в отечественной и зарубежной литературе очень ограниченное количество. Так, по данным Мурешану, Симионовичи, Винтера (Muresanu, Simionovici, Winter, 1959), бенактизин (амизил) на 50% удлинял эфирный наркоз.

Усиление н	
Препарат	
Гексенал (10 мг/кг)	
Дифацил и гексена	
Мети	
Д	
Т	
А	
Т	
Ап	
Пен	
Троп	

Таблица 31

Изменение продолжительности «бокового положения» у мышей, вызываемого введением барбамила (100 мг/кг), под влиянием различных доз центральных холинолитиков

Название холинолитика, введенного перед барбамилем	Доза в мг/кг	Продолжительность бокового положения в мин
Контроль	—	65 ÷ 5
Спазмолитин {	5 10	85 ÷ 8 170 ÷ 10
Метилдифацил {	5 10	110 ÷ 15 230 ÷ 15
Амизил {	5 10	120 ÷ 10 250 ÷ 20
Метамизил {	5 10	130 ÷ 8 270 ÷ 20
Пентафен {	5 10	100 ÷ 12 240 ÷ 25
Апрофен {	5 10	120 ÷ 11 210 ÷ 16
Тропацин {	5 10	110 ÷ 8 160 ÷ 12
ИЭМ-112 {	5 10	120 ÷ 6 240 ÷ 30
Глипин (ИЭМ-401, БЕТЕ) {	5 10	110 ÷ 14 200 ÷ 18

Таблица 32

Усиление наркотического действия гексенала под влиянием центральных холинолитиков (5 мг/кг)

Препарат	Продолжительность наркоза (в мин)												M	±	T
	номер животного														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10					
Гексенал (10 мг/кг)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	
Дифацил и гексенал	6	7	9	14	13	7	14	12	12	12	10,3	2,9	2,6		
Метилдифацил и гексенал	5	5	13	17	9	10	9	19	18	27	10,3	5,1	2,6		
Диазил и гексенал	8	12	15	15	27	7	9	16	21	24	15,4	5,8	2,7		
Тифен » »	8	7	7	9	6	5	7	7	6	8	7,0	2,5	2,8		
Метилдиазил и гексенал	19	18	17	46	29	20	18	21	24	21	23,4	8,5	2,8		
Тиоэстер-22 и гексенал	17	16	17	14	12	10	10	13	7	36	15,2	6	2,5		
Апрофен и гексенал	12	15	15	25	14	22	6	33	32	6	18,0	7	2,6		
Пентафен » »	7	38	9	7	54	9	10	19	7	9	17,9	8	2,2		
Тропацин » »	20	14	14	12	22	7	15	8	20	21	15,8	5,6	2,8		

Такой же эффект получили Менш и Де Джонг (1958) в опытах на крысах с атропином и скополамином.

Прямое определение концентрации эфира в крови показало значительные различия в величинах последней у контрольных и подопытных животных при одинаковой глубине наркоза (рис. 45, а и б).

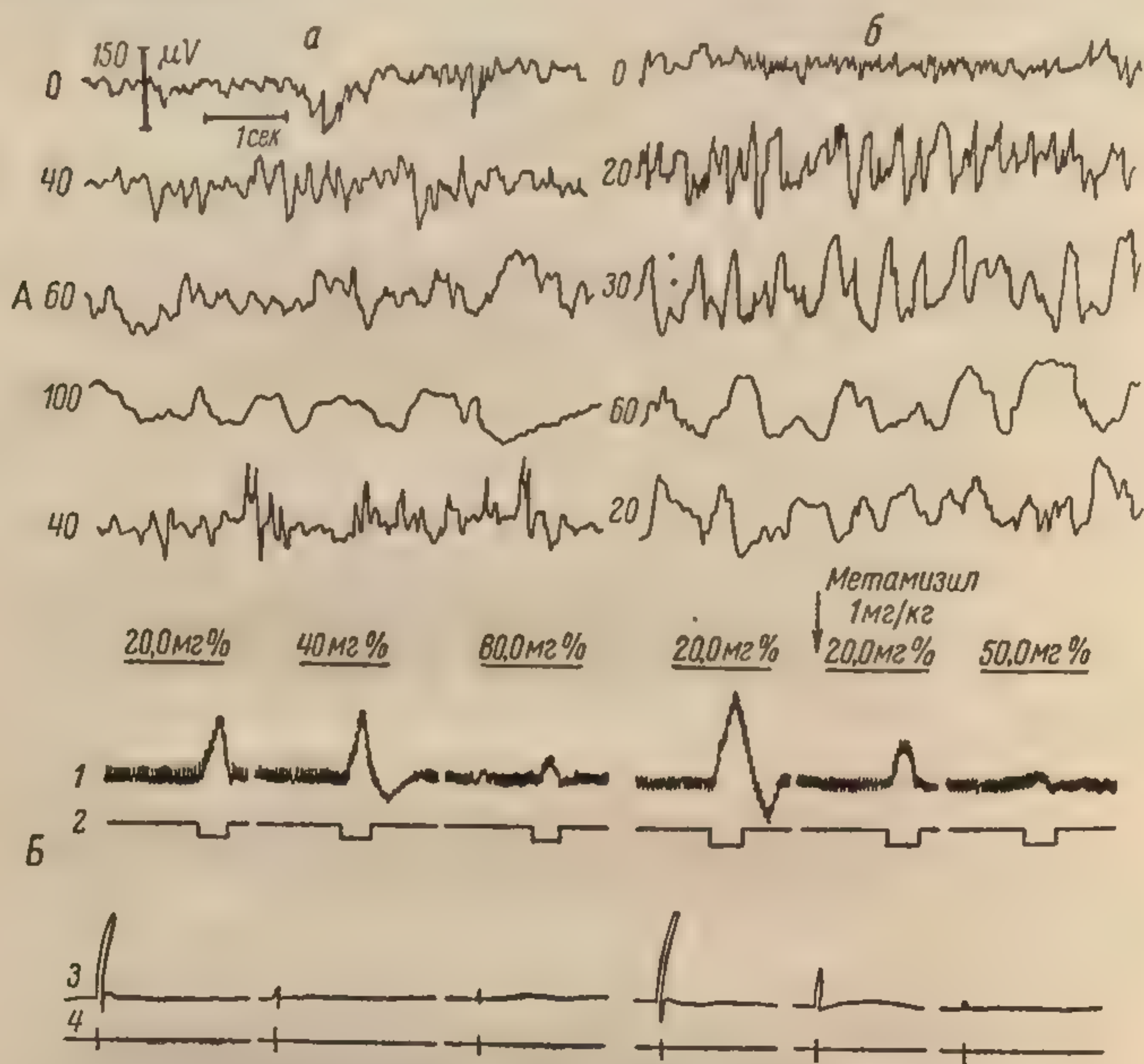


Рис. 45. Влияние центральных холинолитиков на глубину наркоза.

А: цифры слева от ЭЭГ показывают концентрацию эфира в крови при данной записи ЭЭГ (а — контроль, б — после метамизила в дозе 1 мг/кг).
Б — выраженность рефлексов у тех же животных при соответствующих концентрациях эфира в крови: 1 — артериальное давление крови и его изменение при раздражении брюшины; 2 — отметка раздражения брюшины; 3 — мигательный рефлекс, вызванный раздражением роговицы; 4 — отметка раздражения роговицы.

Так, заметное снижение роговичных рефлексов отмечалось в контроле при концентрации эфира в крови 25 мг%, а в опытах с метамизилом — уже при 10 мг%, полное же угнетение их — при 40 и 25 мг% эфира соответственно.

Одинаковая степень угнетения брюшинного рефлекса была при концентрации эфира в крови у подопытных животных — 50 мг%, а у контрольных животных — только при 80 мг%.

Расслабление скелетной мускулатуры, особенно передних конечностей, в опытах с применением центрального холинолитика метамизила постоянно наступало раньше (при меньшей концентрации эфира) и было более выражено, чем в контрольных опытах.

Статистическая обработка результатов исследования показала, что обнаруженное различие в продолжительности наркотического эффекта при употреблении одних наркотиков и сочетании их с центральными холинолитиками было достоверное. Все препараты, оказывающие отчетливо выраженное центральное холинолитическое действие (амизил, метамизил, пентафен, апрофен, спазмолитин, метилдифацил, ИЭМ-111, ИЭМ-112, тропацин и др.), в несколько раз увеличивали продолжительность снотворного эффекта хлоралгидрата, барбамила, гексенала, тиопентала и эфира.

Усиливающее влияние центральных холинолитиков носило характер потенцирования, поскольку сложные эфиры сами по себе не оказывали снотворного действия, но значительно повышали эффект наркотиков при применении последних в субнаркотических дозах. В пользу такого вывода может служить также тот факт, что при повышении доз наркотиков продолжительность «бокового положения» животных увеличивалась в меньшей степени по сравнению с тем, когда доза барбамила оставалась прежней, а были увеличены дозы холинолитиков. В этих случаях увеличение доз центральных холинолитиков в два раза привело к возрастанию продолжительности наркотического эффекта также почти в два раза.

В наших опытах мы постоянно наблюдали более быстрое наступление наркотического состояния («бокового положения») в случаях с применением центральных холинолитиков. Аналогичные результаты были получены В. Б. Исаченко (1962) в опытах на мышах с барбамилем и хлоралгидратом, применявшимся после диазила (амизила), пентафена, тропацина, спазмолитина.

Принимая во внимание известное подразделение снотворных и наркотических средств на вещества преимущественно «коркового» (хлоралгидрат) и «стволового» (барбамил) действия, а также выявленные нами особенности преимущественного влияния Н- и М-холинолитиков на кору и подкорковые образования, можно было ожидать проявления более выраженных эффектов при сочетании хлоралгидрата с Н-холинолитиками, а барбамила — с М-холинолитиками. Однако как наши опыты, так и опыты В. Б. Исаченко только в некоторой части подтвердили такое предположение. Наиболее сильное потенцирующее действие оказывали М-холинолитики (метамизил и амизил), Н-холинолитик — пентафен и препарат смешанного действия — апрофен.

Возможно, что последнее обусловлено наличием достаточно выраженных М-холинолитических свойств у пентафена и апрофена, уже проявляющихся при употреблении этих веществ в дозах 10—20 мг/кг.

На основании полученных экспериментальных данных были сделаны рекомендации для практического использования некоторых центральных холинолитиков в анестезиологии для потенцирования наркоза (см. гл. III).

СИНЕРГО-АНТАГОНИЗМ В ДЕЙСТВИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ И АНАЛЬГЕТИКОВ

Вопрос о влиянии центральнодействующих холинолитических средств на эффекты анальгетиков, в частности морфина, имеет, как нам кажется, большое теоретическое и практическое значение.

В литературе нет единого мнения относительно влияния холинопозитивных и холинонегативных веществ на действие анальгетиков.

Шоу, Бентли (Shaw, Bentley, 1955) в опытах на собаках, кошках и крысах нашли, что эзерин в дозах 0,25—3 мг/кг оказывал выраженный антагонизм по отношению к анальгетическому действию морфина. Такой же эффект наблюдался после введения никотина в дозах 1—2 мг/кг, но никотин не купировал морфинной кататонии. Атропин в дозе 20 мг/кг проявлял умеренно выраженное антагонистическое действие к анальгетическим эффектам морфина.

Частичный антагонизм атропина по отношению к болеутоляющему действию морфина обнаружили также Леканнелиер, Бардиз, Тамайо, Абарка (1953). В тех же опытах скополамин и гоматропин значительно усиливали анальгетические эффекты морфина.

Герц (Herz, 1962) в опытах на крысах изучал изменение порога болевой реакции (ПБР) под влиянием ареколина, бенактизина (амизила) и морфина и нашел, что ареколин в дозах 1—2 мг/кг крысам и 4 мг/кг мышам вызывает повышение порога болевой чувствительности. Бенактизин, скополамин не повышали порог болевой чувствительности, но устраняли эффекты ареколина при введении в дозах 5 и 1 мг/кг соответственно.

Повышение порога болевой чувствительности, вызванное внутрибрюшинным введением морфина в дозе 7,5 мг/кг, не устранялось скополамином даже в дозе 5 мг/кг, но потенцировалось бенактизином.

Матевсон (Mathewson, 1957) в своем обзоре приводит данные о болеутоляющем эффекте при употреблении скополамина в смеси с морфином.

Энгельгардт (Engelhardt, 1957) изучал влияние α -диэтиламиноэтилового эфира, β -дифенилэтилуксусной кислоты на некоторые центры продолговатого мозга и нашел, что при раздражении бифуркции трахеи и афферентных волокон блуждающего нерва этот препарат сильнее, чем кодеин, подавлял эффект такого раздражения. При совместном применении этого препарата и кодеина было отмечено потенцирование действия.

Имеются сведения об усиливающем влиянии спазмолитина на действие анальгина (Адами, Марацци — Adami, Marazzi, 1956), бенактизина (амизила) на действие пирамидона, анальгина (Давидо — Davidau, 1957). По данным М. В. Комендантовой и Е. Н. Горбатовой (1962), амизил в малых дозах повышал порог болевой чувствительности у крыс, а при сочетании амизила с пирамидоном или анальгином анальгетический эффект значительно возрастал по силе и продолжительности.

Судя по увеличению в крови и моче продуктов превращения пирамидона метаболизм последнего резко повышается после курсового введения амизила.

Из веществ холинолитического действия нами были использованы в основном 6 центральных холинолитиков: метамизил, амизил, пентафен, спазмолитин, апрофен и метил-дифацил. Кроме того, были испытаны препараты ИЭМ-23, ИЭМ-30, ИЭМ-111, ИЭМ-112, ИЭМ-401 и некоторые другие. В качестве анальгетиков применяли морфин и промедол.

Влияние центральных холинолитиков на обезболивающий эффект анальгетиков при однократном введении было изучено на 950 мышах и 45 кроликах, а при длительном введении — на 40 мышах, 20 кроликах и 3 собаках.

Болевую чувствительность кроликов определяли по реакции животных на раздражение кончика носа (с выстриженной шерстью и смазанного тушью) конденсированным пучком света от лампы в 400 *вт*. Регистрировали скрытый период реакции на тепловое раздражение в 200, 300 и 400 *вт* до и после внутривенных введений морфина и промедола в подпороговых и пороговых дозах (0,5 и 0,75 *мг/кг*), а также анальгетиков совместно с центральными холинолитиками. Каждое из веществ было испытано в одной дозе не менее чем на 6 животных.

В контрольных опытах морфин в дозе 0,5 *мг/кг* внутривенно оказывал слабое анальгетическое действие, продолжающееся около 20 *мин*. Скрытый период реакции на раздражение пучком света при мощности лампы в 400 *вт* составлял 8—12 *сек*. После введения морфина в дозе 1,5 *мг/кг* обезболивающий эффект был отчетливо выражен в течение 45—60 *мин*, время реакции на раздражение в первый период превышало 30 *сек*, т. е. имела место полная анальгезия. Примерно такие же показатели были в норме при введении промедола в дозах 0,5 и 1 *мг/кг* внутривенно.

Использованные нами центральные холинолитики практически не оказывали обезболивающего эффекта. Следует отметить, что при употреблении амизила и метамизила в дозах 5 мг/кг, пентафена, апрофена в дозах 15—20 мг/кг порог болевой чувствительности несколько повышался, а реакция «уклонения от раздражения» кроликов была несколько замедленной (возможно, вследствие временного ослабления тонуса мускулатуры шеи). Однако эти явления наблюдались только в первые 20 мин после введения холинолитиков. В течение последующего времени реакция животных на сильные раздражения была в пределах исходного уровня.

Во всех опытах при одновременном введении анальгетиков и центральных холинолитиков отмечалось значительное усиление обезболивающего эффекта. Для наглядности приводим графики статистически обработанных данных опытов на кроликах (рис. 46 и 47).

Болевую чувствительность у мышей определяли по реакции (писк) на раздражение (3 раза по 5 сек) лапок электрическим током, а также по реакции на тепловое раздражение. Для этого нами был сконструирован специальный пустотелый столик (800×250×40 мм) со съемными чуть пологими бортиками высотой в 10 см. Столик подогревали водой от термостата, так что можно было сохранять нужную температуру поверхности столика (в наших опытах она была 57°). На поверхность столика одновременно помещали 15 мышей: 5 — контрольных (вводили физиологический раствор), 5 — подопытных, которым внутрибрюшинно вводили морфин (4, 7, 5, 10 мг/кг) или промедол (3 и 5 мг/кг), третья группа из 5 мышей, которым вводили анальгетик в такой же дозе одновременно с одним из центральных холинолитиков. Учитывалось время, в течение которого животные каждой группы оставались на столике. Болевая чувствительность считалась нормальной, если мыши выпрыгивали на (за) борт в течение первой минуты. За полную анальгезию принимали такой случай, когда мыши оставались на поверхности горячего столика дольше 4 мин. Пробы проводили каждые 15 мин до восстановления исходных величин. Сочетание веществ в одной дозе испытывали не менее чем на 10 животных.

В опытах на мышах было установлено, что усиливающее влияние центральных холинолитиков на эффект анальгетиков проявлялось как в повышении «выносливости» животных к болевым раздражениям (мыши находились на горячем столике большой промежуток времени, реагировали писком только на 4 или 5-е раздражение электрическим током и т. д.), так и в увеличении времени анальгезии. Как видно из представленных данных (табл. 33, 34 и 35), в большинстве случаев (при подборе соответствующих доз холинолитиков) различие в выраженности обезболивающего эффекта было статистически достоверным.

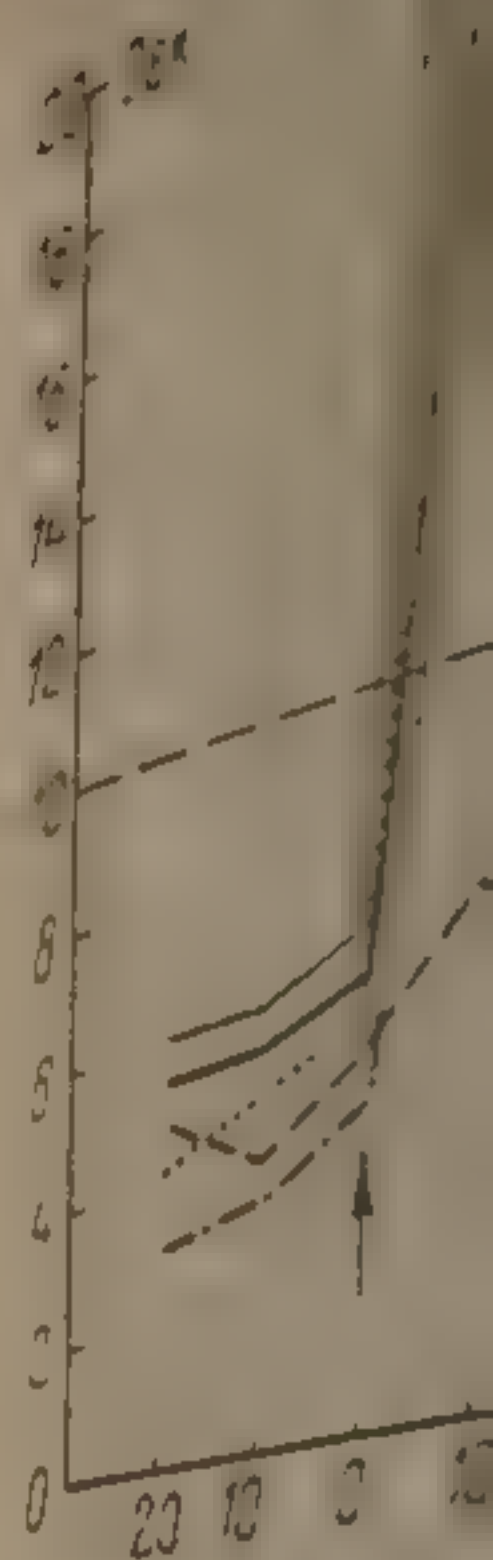


Рис. 46. Влияние эффекта морфина

По вертикали — скрытый порог болевой реакции в мин; 1 — эффект по дозе 1,5 мг/кг; 3 — в дозе 20 мг/кг и мор (0,5 мг/кг); 5 — эффек

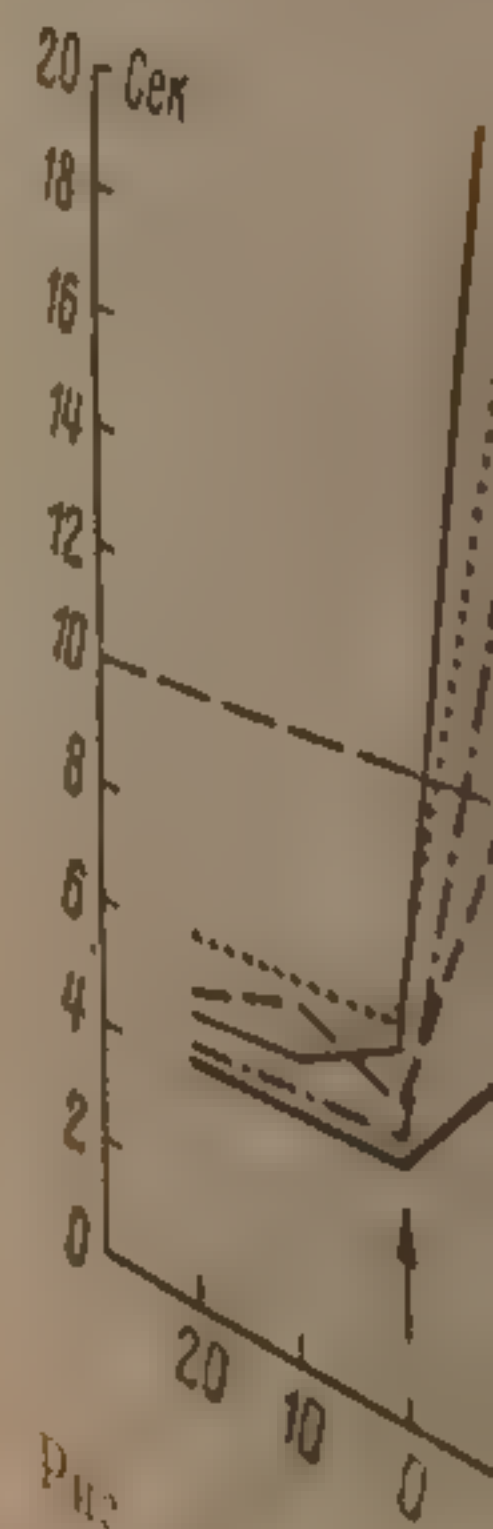


Рис. 47. Повышение... По вертикали и т. д. одного промедола, комбинация промедола и... П. П. Денисенко

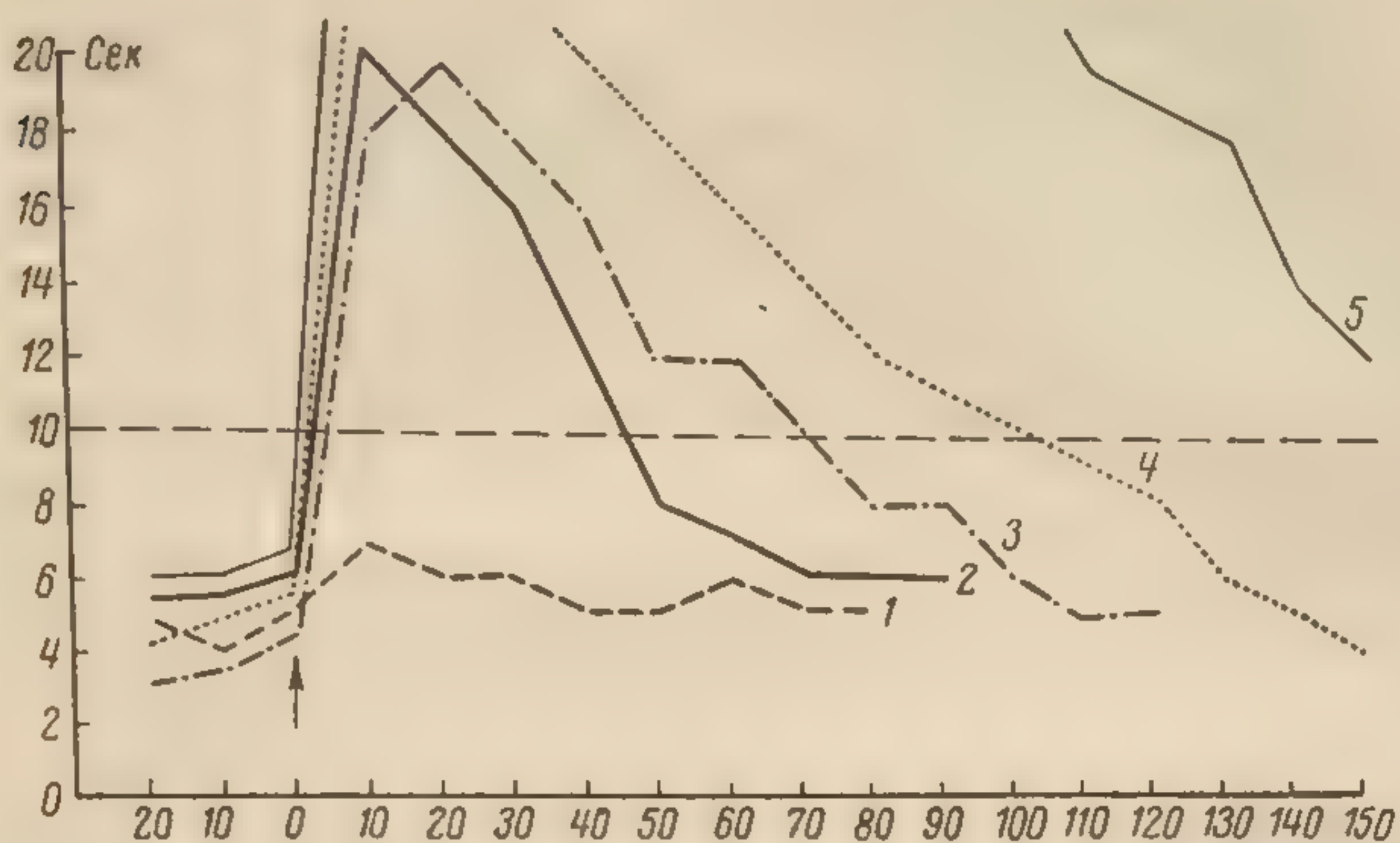


Рис. 46. Влияние центральных холинолитиков на обезболивающий эффект морфина (средние данные из 6 наблюдений на кроликах в каждом случае).

По вертикали — скрытый период реакции на раздражение теплом (10 сек — порог болевой реакции); по горизонтали — продолжительность анальгезии в мин; 1 — эффект подпороговой дозы морфина 0,5 мг/кг; 2 — эффект морфина в дозе 1,5 мг/кг; 3 — анальгезия при одновременном применении спазмолитина в дозе 20 мг/кг и морфина в дозе 0,5 мг/кг; 4 — метамизил (2 мг/кг) и морфин (0,5 мг/кг); 5 — эффект одновременного введения метамизила в дозе 5 мг/кг и морфина в дозе 1,5 мг/кг.

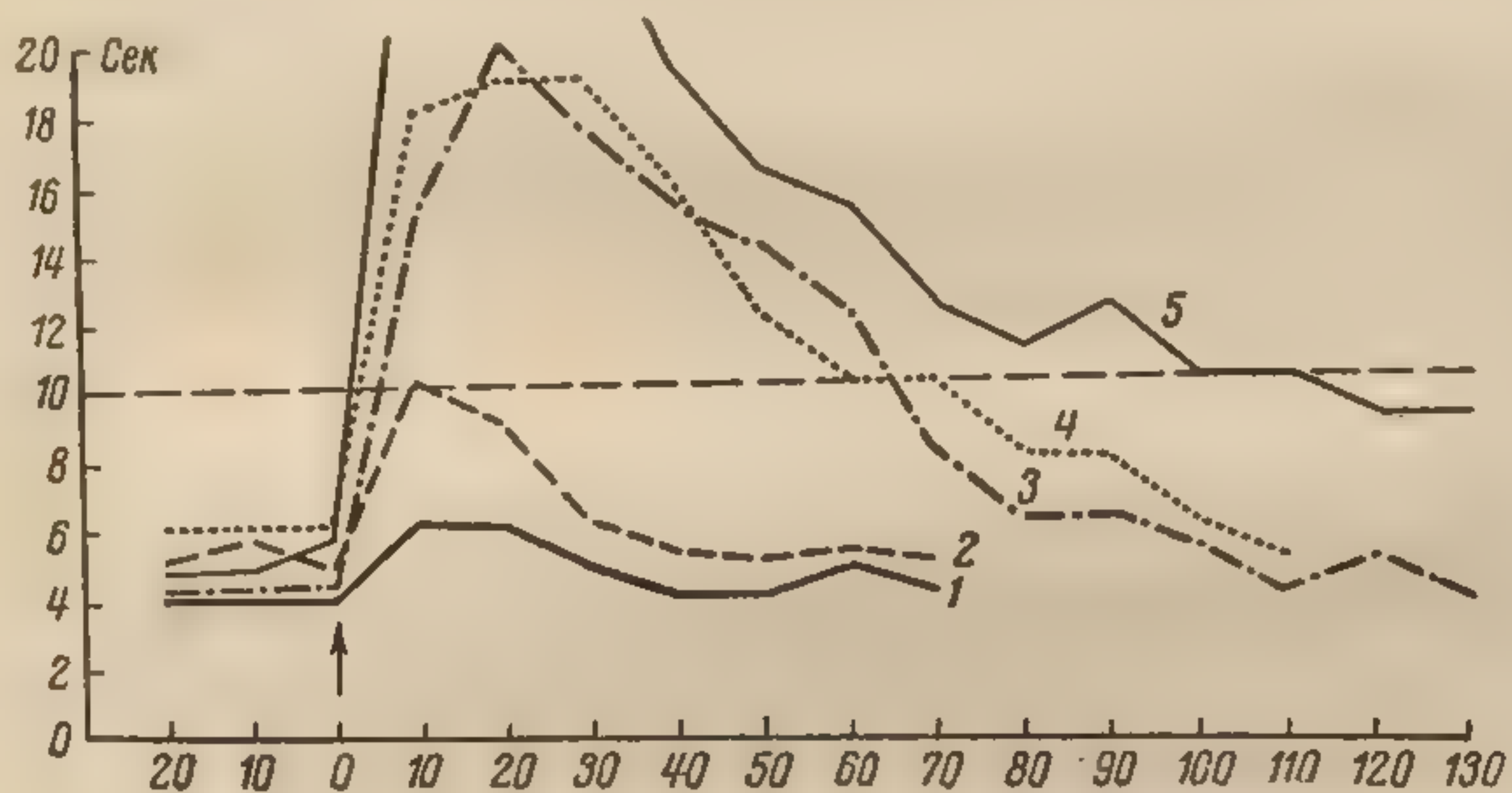


Рис. 47. Повышение анальгетического эффекта промедола под влиянием центральных холинолитиков.

По вертикали и горизонтали — то же, что и на рис. 46. 1 — эффект от одного промедола; 2 — эффект от одного амизила (1 мг/кг); 3 — эффект комбинированного применения промедола (0,5 мг/кг) и апрофена (5 мг/кг); 4 — промедола (0,5 мг/кг) и пентафена (5 мг/кг); 5 — эффект сочетания амизила (1 мг/кг) и промедола (0,5 мг/кг).

Таблица 33

Влияние центральных холинолитиков на анальгезирующий эффект морфина (1 — время в минутах, в течение которого мыши покидали площадку нагревательного столика; 2 — доверительные границы)

Препарат	Дозы в мг/кг	Количество наблюдений	Интервалы после применения препаратов (в мин)											
			15		30	45		60	75		90	105	120	
			1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	1	2
Контроль	—	50	1,0	0,2	0,8	0,5	0,1	0,50	0,45	0,1	0,4	0,35	0,3	0,05
Морфин {	7,5	50	3,6	0,2	3,2	2,8	0,1	1,6	1,7	0,06	1,6	1,6	1,2	0,05
	10,0	50	5,3	0,3	5,0	4,6	0,3	4,0	3,4	0,2	2,5	2,0	1,8	—
Метамизил + морфин {	5,0	10	5,2	0,3	5,0	4,5	0,3	3,6	3,3	0,2	3,1	3,0	2,8	0,1
	7,5													
Метамизил + морфин {	5,0	10	6,0	—	6,0	5,2	0,4	4,3	3,9	0,3	3,5	3,3	3,0	0,2
	10,0													
Пентафен + морфин {	5,0	10	4,0	0,2	3,6	3,0	0,2	2,4	2,2	0,15	2,0	2,0	1,8	0,1
	7,5													
Пентафен + морфин {	40,0	10	4,2	0,25	3,8	3,1	0,15	3,0	2,4	0,1	2,1	2,0	1,8	0,1
	7,5													
Пентафен + морфин {	20,0	10	6,0	—	6,8	5,3	0,4	4,4	4,1	0,35	3,2	3,2	3,0	0,25
	10,0													
Апрофен + морфин {	5,0	10	4,1	0,3	4,0	3,3	0,2	2,4	2,1	0,1	2,0	2,0	1,8	0,05
	7,5													
Апрофен + морфин {	20,0	10	4,7	0,3	4,4	3,8	0,2	3,3	2,8	0,1	2,6	2,5	2,3	0,05
	7,5													
Апрофен + морфин {	10,0	10	6,0	—	6,0	5,4	0,3	4,8	4,5	0,3	3,8	3,5	3,1	0,1
	10,0													

*11

Усиление обезболивающего эффекта промедола (5 мг/кг) под влиянием центральных холинолитиков (время в мин., в течение которого мыши покидали площадку нагревательного столика)

Таблица 34

Препарат	Дозы в мг/кг	Количество наблюдений	Интервалы после применения препаратов (в мин)							
			15	30	45	60	75	90	105	120

Апрофен + морфин	20,0	10	4,7	0,3	4,4	3,8	0,2	3,3	2,8	0,1	2,6	2,5	2,3	0,0
Апрофен + морфин	7,5	10	6,0	—	6,0	5,4	0,3	4,8	4,5	0,3	3,8	3,5	3,1	0,1
Апрофен + морфин	10,0													
Апрофен + морфин	10,0													

Таблица 34

Усиление обезболивающего эффекта промедола (5 мг/кг) под влиянием центральных холинолитиков (время в мин., в течение которого мыши покидали площадку нагревательного столика)

Препарат	Дозы в мг/кг	Количество наблюдений	Интервалы после применения препаратов (в мин)							
			15	30	45	60	75	90	105	120
			время							
Контроль	—	50	1,0÷0,15	0,9	0,8÷0,1	0,7	0,6÷0,1	0,5	0,5	0,3÷0,05
Промедол	5,0	50	3,8÷0,3	3,3	2,8÷0,2	1,4	0,8÷0,1	0,5	0,5	0,3÷0,05
Амизил	5,0	10	1,0÷0,1	0,8	0,7÷0,08	0,6	0,6÷0,05	0,5	0,5	0,3 : 0,05
Амизил + промедол	5,0	10	4,0	4,0	4,0 : 0,3	4,0	3,2 : 0,3	2,7	2,2	1,6
Спазмолитин + промедол	5,0	10	4,0÷0,3	3,5	3,3 : 0,3	2,4	1,5÷0,1	0,8	0,8	0,5 : 0,02
Спазмолитин + промедол	40,0	10	4,0	4,0	4,0	3,8	3,0÷0,2	2,5	1,8	1,2 : 0,1
Метилдифацил + промедол	20,0	10	4,0	4,0	3,8÷0,3	3,5	2,8÷0,2	2,0	1,5	1,0 : 0,05
ИЭМ-23 + промедол	5,0	10	4,0	4,0	3,3 : 0,3	3,0	2,7÷0,2	2,0	1,5	0,9÷0,05
ИЭМ-30 + промедол	5,0	10	4,0	3,9	3,7÷0,3	3,2	2,9÷0,2	2,5	2,0	1,5 : 0,1
ИЭМ-111 + промедол	5,0	10	4,0	4,0	3,8÷0,3	3,5	3,3÷0,2	2,8	1,9	1,9÷0,15
ИЭМ-112 + промедол	5,0	10	4,0	4,0	4,0÷0,3	3,8	3,5÷0,2	3,0	2,1	1,5 : 0,1

Таблица 35

Изменение болевой реакции у мышей на раздражение электрическим током после применения промедола в сочетании с центральными холинолитиками

Препарат	Дозы в мг/кг	Количество наблюдений	Время (в мин) после введения веществ							
			15	30	45	60	75	90	105	120
Контроль	—	100	0**	0	0	0	0	0	0	0
Промедол	3,0*	100	60	45	30	10	0	0	0	0
Амизил + промедол	0,5	10	7	6	5	3	2	1	0	0
То же	3,0	10	10	10	9	8	6	5	3	1
Метамизил + промедол	0,5	10	8	8	7	5	4	2	1	0
То же	3,0	10	10	10	10	9	8	8	5	3
Апрофен + промедол	3,0	10	8	7	6	4	2	1	1	0
То же	10,0	10	10	10	9	9	7	5	3	1
Пентафен + промедол	3,0	10	7	6	5	3	1	1	0	0
То же	15,0	10	10	10	9	8	6	3	2	2
Спазмолитин + промедол	3,0	10	6	5	4	2	0	0	0	0
То же	20,0	10	10	10	8	7	5	3	1	0

* Во всех комбинациях промедол применялся в дозе 3,0 мг/кг.

** Количество животных, не реагировавших на трехкратное раздражение лапок электрическим током.

Опыты на кроликах и мышах, таким образом, показали, что при одномоментном введении анальгетиков и центральных холинолитиков в соответствующих дозах обезболивающий эффект промедола и морфина значительно возрастал по силе и продолжительности.

После того как результаты наших исследований были опубликованы (П. П. Денисенко, 1960 е; и; 1961 г, 1962 б, в, е), в литературе появились сообщения советских и зарубежных исследователей, получивших аналогичные результаты.

Так, А. Г. Баранов (1962) показал, что с помощью центрального холинолитика дифацила (спазмолитина) можно значительно усилить анальгетический эффект морфина.

Герц (1962) в опытах на мышах и крысах установил, что бенактизин (амизил) в дозах 5 мг/кг потенцировал эффект внутрибрюшинного введения морфина (7,5 мг/кг) — повышался порог болевой чувствительности.

С. С. Либерман (1962) исследовала большую группу холинолитиков, в том числе и веществ с выраженными центральными холинолитическими свойствами, и подтвердила наши данные о потенцирующем влиянии этих препаратов на анальгетический эффект морфина и промедола.

Наличие бесспорных данных об усиливающем влиянии центральных холинолитиков на эффекты анальгетиков при однократном введении, естественно, побудило нас проверить такую комбинацию при длительном применении.

В опытах на кроликах, мышах и собаках с определением скорости привыкания животных к морфину и промедолу нами был использован один наиболее активный центральный холинолитик метамизил. У кроликов определяли болевую чувствительность при тепловом, а у мышей — при электрическом раздражении.

Опыты показали, что при ежедневном введении животным анальгетиков (кроликам — морфин 1,5 мг/кг внутривенно; мышам — промедол 5 мг/кг внутрибрюшинно) полное привыкание наступало на 9—11-й день, в то время как при введении анальгетиков в таких же дозах одновременно с метамизилом (0,3 мг/кг кроликам и 1,25 мг/кг мышам) развитие привыкания значительно тормозилось (табл. 36).

Таблица 36

Влияние метамизила на обезболивающий эффект промедола и морфина при длительном их введении (средние данные из 10 наблюдений в каждой группе)

Дни наблюдений	Опыты на мышах		Опыты на кроликах	
	промедол 5 мг/кг внутрибрюшинно	промедол + метамизил	морфин 1,5 мг/кг внутривенно	морфин + метамизил 0,3 мг/кг внутривенно
продолжительность анальгезии (в мин)				
1	44 ÷ 3	48 ÷ 5	50 ÷ 10	80 ÷ 11
2	42	48	46	78
3	40	47	44	78
4	35	46	35	77
5	30 ÷ 5	45 ÷ 6	25 ÷ 12	75 ÷ 15
6	20	44	20	70
7	12	43	20	65
8	10	40	10	65
9	5	35	7	65
10	4 ÷ 4	32 ÷ 6	5 ÷ 5	65 ÷ 16

Опыты на мышах и кроликах, таким образом, показали, что при совместном применении анальгетиков и центрального холинолитика метамизила выраженность обезболивающего эффекта при повторных введениях препаратов сохранялась значительно дольше, чем в контрольных, т. е. имела место задержка развития привыкания.

Для того чтобы лучше проверить этот феномен и изучить эффект совместного влияния центрального холинолитика и морфина на организм животных, были поставлены опыты на собаках с хронической затравкой последних большими дозами морфина.

Трем собакам со вживленными в кору, таламус и подбугорную область электродами ежедневно вводили под кожу морфин в повышающихся дозах от 0,1 до 35 мг/кг на протяжении 4 месяцев. Собака Цыган служила контролем, двум другим (Тарзан и Боб) одновременно с морфином (в одном шприце) вводили метамизил в повышающихся дозах от 0,01 до 1,2 мг/кг.

В этих опытах определяли: изменения веса и аппетита животных, реакцию их на введение вещества, условнорефлекторную реакцию на процедуру введения, силу и продолжительность анальгезии, наступление рвоты, ширину зрачков, ЭКГ и ЭЭГ (изменение биоэлектрической активности коры, таламуса и подбугорья) до и после введения веществ.

Наблюдения показали, что реакция животных на введение одного морфина и морфина с метамизилом были неодинаковы. Так, у собаки Цыгана, которой вводили один морфин, рвота после применения морфина была 36 раз, в то время как у двух других животных, которым вводили морфин в таких же дозах, но вместе с метамизилом, рвота была только 9 раз. Потеря аппетита и веса была более выраженной у собаки Цыгана, чем у Боба и Тарзана.

В контроле (собака Цыган) после введения морфина постоянно наблюдалось сужение зрачков, брадикардия, непродолжительная анальгезия, а затем сонливость. Первоначально собака Цыган проявляла резко отрицательную реакцию на приход экспериментатора и на саму процедуру введения вещества (агрессивное поведение при попытке надеть на нее намордник, без которого нельзя было ввести морфин). К концу первого месяца наблюдений поведение животного изменилось: собака стала пассивной и не сопротивлялась при введении ей морфина (уже без намордника). На втором месяце опытов поведение животного было уже прямо противоположным тому, что имело место в начале опытов: пассивное, вялое животное живо реагировало на появление экспериментатора, кидалось ему навстречу и «охотно» подчинялось самой манипуляции введения морфина, а также последующим различным измерениям.

Скорость наступления анальгезии и ее продолжительность у собаки Цыгана после каждого последующего введения морфина снижались. Повышение дозы морфина приводило к кратковременному усилению анальгезирующего эффекта.

Совершенно иную картину мы наблюдали на других двух животных, которым вводили морфин в такой же дозе, как и контрольному животному, но в сочетании с метамизилом.

Как уже указывалось, рвота у этих животных была только в первые дни применения препаратов, и то в 4 раза реже. Сужение зрачков было также менее выраженным, брадикардия отсутствовала. Поведение подопытных животных (Боб и Тарзан) под влиянием ежедневных введений смеси также измени-

лось, однако эти животные не имели места у ласковые животные, реакция и манипуляция привязывания в смеси морфина и метамизила не на несколько дней, но оказывалась к ней, но оказывалась была всегда более продолжался зна (табл. 37).

Изменение обезб
и смеси морф

Недели	
1-я	
2-я	
3-я	
4-я	
5-я	
6-я	
7-я	
8-я	
9-я	
10-я	
11-я	
12-я	
13-я	
14-я	
—	

* Выраженность величин.

Обнаруженные вою (Цыган), а т
фина на третьем м
вившемся явлении
того чтобы провер
ствия животных к

лось, однако эти изменения были прямо противоположны тому, что имело место у собаки Цыгана.

Так, Боб и особенно Тарзан, поначалу очень смирные и ласковые животные, допуская проводить различные измерения и манипуляции без надевания на них намордников и без привязывания в станке, после нескольких инъекций смеси морфина и метамизила (что вызывало анальгезию и общее угнетение на несколько часов) стали отрицательно относиться к самой процедуре введения вещества, не только не привыкли к ней, но оказывали сопротивление. Анальгезирующий эффект был всегда более выражен у этих двух животных и всегда продолжался значительно дольше, чем у собаки Цыгана (табл. 37).

Т а б л и ц а 37

Изменение обезболивающего эффекта при применении морфина и смеси морфина с метамизилом у собак при длительном применении препаратов

Недели	Дозы веществ в мг/кг подкожно		Продолжительность анальгезии в мин	
	морфин	метамизил	после введения одного морфина	после введения смеси веществ
1-я	0,5	0,05	70	100
2-я	1,0	0,1	80	110
3-я	5,0	0,1	80	140
4-я	10,0	0,1	70	140
5-я	15,0	0,2	72	150
6-я	15,0	0,2	60	140
7-я	20,0	0,3	70	140
8-я	20,0	0,3	40	140
9-я	25,0	0,4	65	145
10-я	25,0	0,5	35	140
11-я	30,0	0,6	55	130
12-я	30,0	0,6	20	130
13-я	35,0	0,8	45	120
14-я	35,0	0,9	25	120
—	—	—	35*	120*

* Выраженность анальгезии в % по отношению к исходным величинам.

Обнаруженные изменения в поведении контрольного животного (Цыган), а также ослабление реакции на введение морфина на третьем месяце наблюдений свидетельствовали о развившемся явлении морфинизма (Сиверс — Seevers, 1954). Для того чтобы проверить выраженность привыкания и пристрастия животных к морфину, а также для того чтобы сравнить,

в одинаковой ли мере развивались указанные симптомы у подопытных и контрольного животного, через два с лишним месяца от начала опытов на этих животных начали проводить контрольные наблюдения, во время которых животным препараты не вводили. Предполагалось, что если у животных возникли явления морфинизма, то лишение собак морфина должно было проявиться синдромом абстиненции (Сиверс, 1954). О выраженности последней можно было судить по изменению дыхания, ЭЭГ, ЭКГ, общего поведения, аппетита и т. п. Наблюдения показали, что в контрольные дни у собаки Цыгана, регулярно получавшей морфин и лишенной морфина в течение 36 ч, наступили отчетливые признаки абстиненции, которые легко были устраняемы введением морфина или же морфина в меньших дозах с метамизилом. У подопытных животных (Боб и Тарзан) в эти дни абстиненция не наступала и их состояние резко отличалось от состояния контрольной собаки. Приводим выдержки из протоколов наблюдений и фотокопии электроэнцефалограмм и электрокардиограмм.

Протокол 1. Наблюдения над собакой Цыганом, длительно получавшей морфин. 11/V 1961 г.

10 ч утра: После того как собаку ввели в комнату, отчетливая условно-рефлекторная реакция — подвижность, слюноотделение. ЭЭГ — нормальная. Пульс — 80, число дыханий — 32. Морфин не вводили. 12 ч — проявляет беспокойство, встает, ложится. Пульс — 95—120, дыхание 28—40 циклов в минуту. 14 ч — принесли пищу. От пищи отказался. Пульс неравномерный, дыхание нарушено. 16 ч — резкие колебания биоэлектрической активности различных отделов мозга (рис. 48). Выраженная аритмия (рис. 49, А). 17 ч — пытается встать, но не может (адинамия). Нарушение ЭКГ, дыхание нерегулярное по частоте и глубине. Возбуждение в подкорковых образованиях (по ЭЭГ). 17 ч 30 мин — наступила рвота, повторно, несколько раз. 18 ч — понос (жидкие испражнения). Выраженная слабость, нарушения в работе сердца (рис. 49, А). Введен морфин в дозе 20 мг/кг. 18 ч 20 мин — работа сердца нормализовалась. Дыхание ровное. ЭЭГ имеет почти исходный вид. Животное отведено в собачник.

Протокол 2. Наблюдения над собакой Бобом, длительно получавшей смесь морфина и метамизила. 11/V 1961 г.

10 ч утра. Обычный вид ЭЭГ. Пульс — 80. Дыхание — 25. Обильное слюноотделение. Смесь не вводили. 14 ч — пес съел двойную порцию еды. Лег, дремлет. 16 ч — сокращения сердца ритмичны, 65 ударов в минуту. На ЭЭГ — выраженная десинхронизация, более отчетливо проявляющаяся в подкорковых образованиях (рис. 48, Б). 17 ч 30 мин — увеличение вольтажа зубца Р, ритм правильный. ЭЭГ близка к исходной (рис. 49, Б). 18 ч — введена смесь. 18 ч 20 мин — глубокое угнетение, отчетливая анальгезия, на ЭЭГ — редкие высокоамплитудные потенциалы (рис. 48, Б). Животное отнесено в собачник.

Рис. 48. Изменения биоэлектрической активности мозга у собак после прекращения введения морфина (контроль, А) и смеси морфина и метамизила (опыт, Б).

а — ЭГ соматосенсорной области коры; б — ЭГ гипоталамической области; 1 — ЭЭГ в 10 ч утра; 2 — в 11 ч; 3 — ЭГ в 16 ч; 4 — ЭГ в 17 ч (на А: отчетливое проявление абстиненции); 5 — через 20—30 мин после введения морфина контрольному животному (А) и смеси морфина с метамизилом (Б).

В доступной нам литературе мы не нашли сведений о влиянии центральных холинолитиков на развитие привыкания к анальгетикам и потому не имеем возможности сравнить полученные данные. Результаты контрольных наблюдений (применение одних анальгетиков) совпадают с данными различных авторов о скорости развития привыкания к морфину и проме-

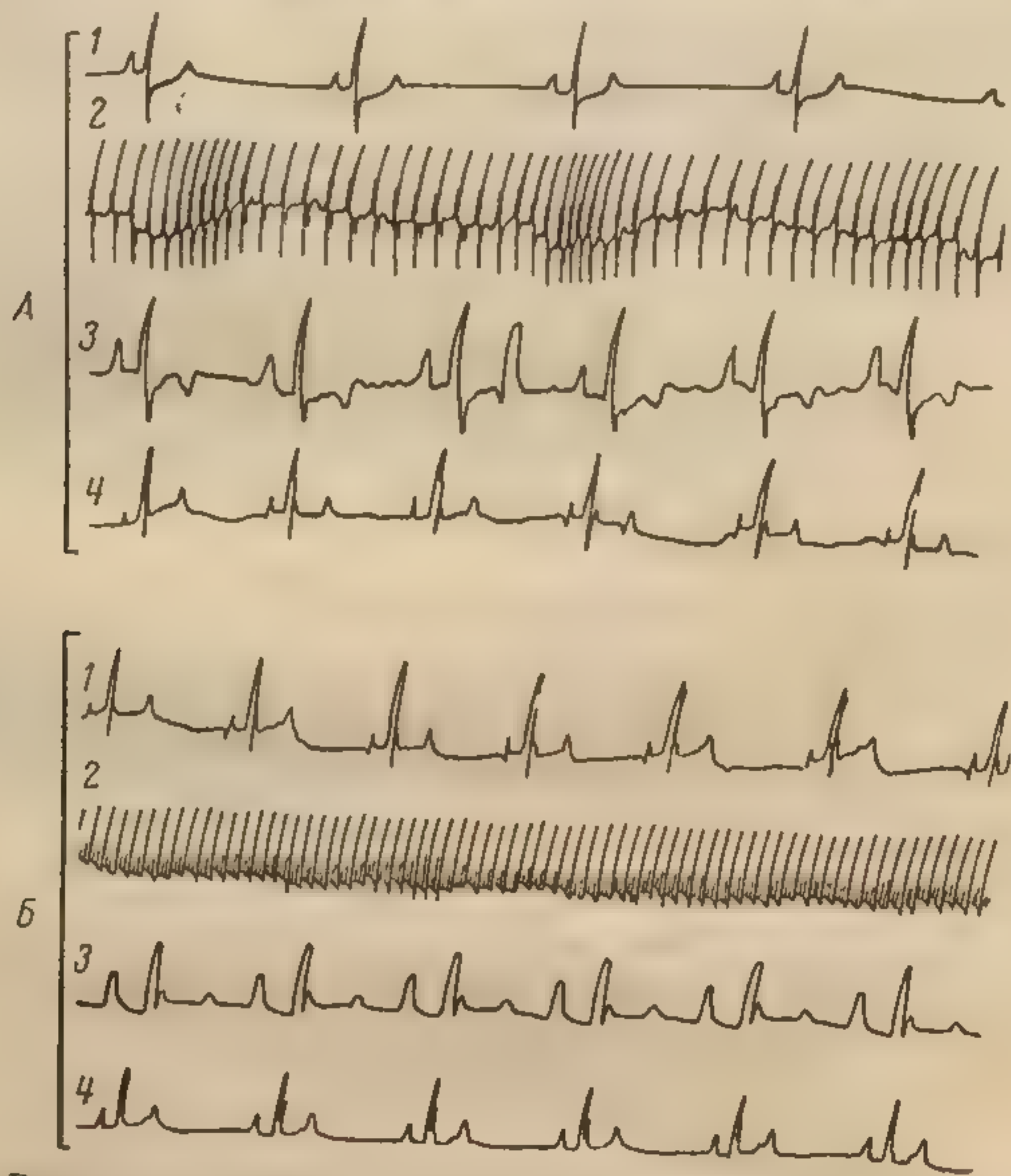


Рис. 49. Сердечная деятельность (по ЭКГ) у собак в день лишения их морфина или смеси препаратов.

А — контрольное животное, получавшее до этого морфин;
Б — животное, получавшее морфин с метамизолом. Второе стандартное отведение. 1 — ЭКГ в 10 ч; 2 и 3 — запись в 17 ч — 16 ч 30 мин; 4 — через 30 мин после введения морфина и смеси веществ.

долу (Сюй Бин, 1955; Аксельрод — Axelrod, 1956; Кислинг с соавт. — Keasling et al., 1959, и др.), а также возникновение синдрома абстиненции при прекращении введения морфина (Сиверс, 1954; Шауманн — Schnaumann, 1959a, b).

В случаях одновременного применения анальгетиков и центральных холинолитиков, наряду с выраженным усилением обезболивающего действия морфина и промедола, обнаружилось ослабление эффектов возбуждения (уменьшение рвоты, сужения зрачков и т. п.), а также отчетливое замедление развития

привыкания животных к анальгетикам, т. е. потенцирование одного вида действия и антагонизм с другим действием морфина.

Последний наиболее легко обнаруживается в опытах с хвостовой реакцией у мышей (Штрауб — Straub, 1911; Геррман — Herrmann, 1912; Prosctij-Hartzema, 1958).

В 1957 г. была опубликована работа Холтена, в которой представлены сравнительные данные о влиянии на морфинную хвостовую реакцию у мышей различных веществ типа сложных эфиров (производных бенактизина и бенадрила). Морфин вводили в количестве 0,4 мг на животное весом в 16—30 г (т. е. ≈ 20 мг/кг) через несколько минут после введения испытуемых веществ. Выраженность хвостовой реакции оценивали по трехбалльной системе: хвост на столе — 0, хвост поднят на 45° — 1, на 90° — 2, хвост на спине — 3 балла.

Наблюдения проводили в течение 10—60 мин после введения веществ, отмечая каждые 6—12 мин положение хвоста. Наиболее эффективными препаратами среди производных бензиловой кислоты и R'R"-аминоэтанола были препарат 153-N (аналог советского метамизила?) и амизил, которые в дозах 0,5 мг угнетали хвостовую реакцию на 85—87%.

В последние годы появилось несколько новых работ по снятию хвостовой реакции, возникающей при введении морфина у мышей скополамином, атропином (Баббини, Миссере, Тонини — Babbini, Missere, Tonini, 1959; Флёри — Fleury, 1960), бенактизином (амизилом), парпанитом (пентафеном) и другими сходными холинолитиками (Флёри, 1960; С. С. Либерман, 1961).

Возбуждающее влияние морфина на ц. н. с. проявляется, как известно, в повышении тонуса центров блуждающего и глазодвигательного нервов, в определенных психических сдвигах и т. п. Все это является в некоторой мере сдерживающим фактором для применения морфина, как анальгетика, у некоторых больных, например при инфаркте миокарда, из-за опасности развития брадикардии, аритмии, пристрастия.

Влияние центральных холинолитиков на возбуждающие эффекты морфина мы изучали в двух сериях опытов: на мышах по способности препаратов предупреждать и снимать хвостовую реакцию (Штрауб, 1911; Геррман, 1912). Препараты вводили внутрибрюшинно: морфин в дозе 20 мг/кг, холинолитики в дозах 5—40 мг/кг. Вещества в каждой дозе испытывали на 10—20 животных.

Возбуждающий эффект морфина («хвостовую реакцию») оценивали в баллах: поднятие хвоста на 45° — 1 балл, на 90° — 2, на 135° — 2,5, на 180° — 3 балла.

Во второй серии опытов на крысах, находящихся под легким эфирным наркозом, регистрировали на шлейфном осциллографе

импульсацию центрального конца блуждающего нерва до и после внутрибрюшинного введения морфина. Определяли величину доз холинолитиков, необходимых для предупреждения и снятия эффекта морфина (учащение импульсации). Опыты поставлены на 45 крысах с использованием трех центральных холинолитиков: метамизила, пентафена и метилдифацила.

Опыты на мышах показали (П. П. Денисенко, 1960е, 1962в), что центральные холинолитики в определенных дозах предупреждают и устраняют «хвостовую реакцию» у мышей на введение морфина (рис. 50, табл. 38). Результаты статистической обработки полученных данных позволяют сделать заключение

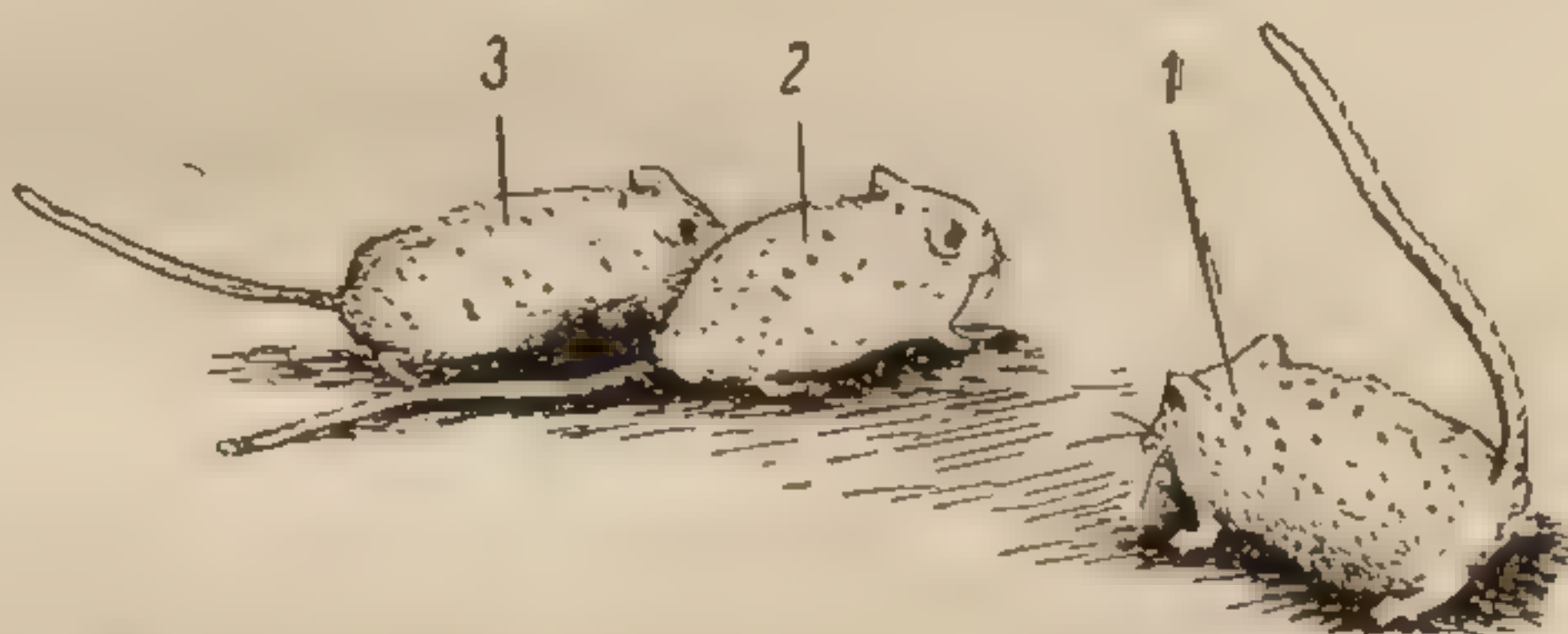


Рис. 50. Влияние центральных холинолитиков на возбуждающий эффект морфина («хвостовую реакцию»).

1 — «хвостовая реакция» у мыши в норме (морфин в дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно); 2 — предупреждение развития «хвостовой реакции» введением амизила в дозе 5 мг/кг; 3 — снятие «хвостовой реакции» последующим введением спазмолитина в дозе 40 мг/кг.

не только о способности центральных холинолитиков уменьшать возбуждающий эффект морфина, но также о достоверных различиях между Н- и М-холинолитиками в антагонистическом действии по отношению к морфину (табл. 38).

В серии опытов на крысах с регистрацией биоэлектрической активности центрального конца блуждающего нерва было обнаружено постоянное усиление импульсации (возрастало количество потенциалов и их вольтаж) после применения морфина (рис. 51). Последнее рассматривалось нами как проявление возбуждающего влияния морфина на центры блуждающего нерва. При предварительном введении за 10—15 мин центральных холинолитиков (метамизила, пентафена и метилдифацила — 5, 10, 20 мг/кг) указанные изменения в центральной импульсации нерва после морфина не возникали. В равной мере удавалось устранять уже возникшее возбуждение последующим введением холинолитиков (см. рис. 51).

Следует отметить, что эффективные дозы метилдифацила и пентафена были в несколько раз больше по сравнению с дозами метамизила (30,0—20,0 и 5 мг/кг соответственно). Таким обра-

Морфин
Метамизил - морф.
Амизил - морф.
Спазмолитин - морф.
То же
Пентафен + морф.
Метилдифацил + морф.
фин
Апрофен + морфин
ИЭМ-353 (четвертый
аналог метамизила)
- морфин

* Во всех опытах

Норма

1 Морфин

2

3 Метамизил

4

Рис 51. Устранение возбуждения
1 - 30 мин после введения
15 и 30 мин после введения

зом, как в опытах с холинолитиками, при введении морфина на протяжении 30 мин после введения холинолитиков более

Таблица 38

Уменьшение возбуждающего действия морфина под влиянием
центральных холинолитиков

Препарат	Дозы в мг/кг	Число жи- вотных	Время в мин после введения препаратов								
			10	20	30	40	50	60	70	80	90
			«хвостовая реакция» в условных единицах (баллах)								
Морфин	20*	100	2,2	2,3	2,6	2,4	2,3	2,3	2,0	2,0	1,9
Метамизил + морфин	5	20	0,9	1,3	1,4	1,1	1,0	0,7	0,6	0,6	0,5
Амизил + морфин . . .	5	20	1,1	1,6	1,8	1,5	1,2	1,1	1,0	0,8	0,8
Спазмолитин + морфин	5	20	2,1	2,2	2,3	2,4	2,3	2,1	2,0	1,9	1,9
То же	40	20	1,5	1,7	2,0	2,0	1,9	1,6	1,2	1,0	0,9
Пентафен + морфин	20	20	1,6	1,5	1,7	1,9	2,2	1,8	1,5	1,4	1,3
Метилдифацил + мор- фин	20	20	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	1,8	1,7	1,6	1,6
Апрофен + морфин	20	20	1,2	1,3	1,4	1,1	1,2	1,2	1,2	1,0	1,0
ИЭМ-353 (четвертичный аналог метамизила) + + морфин	5	20	2,3	2,2	2,5	2,5	2,2	2,0	2,0	1,9	1,6

* Во всех опытах с холинолитиками морфин введен в дозе 20 мг/кг.

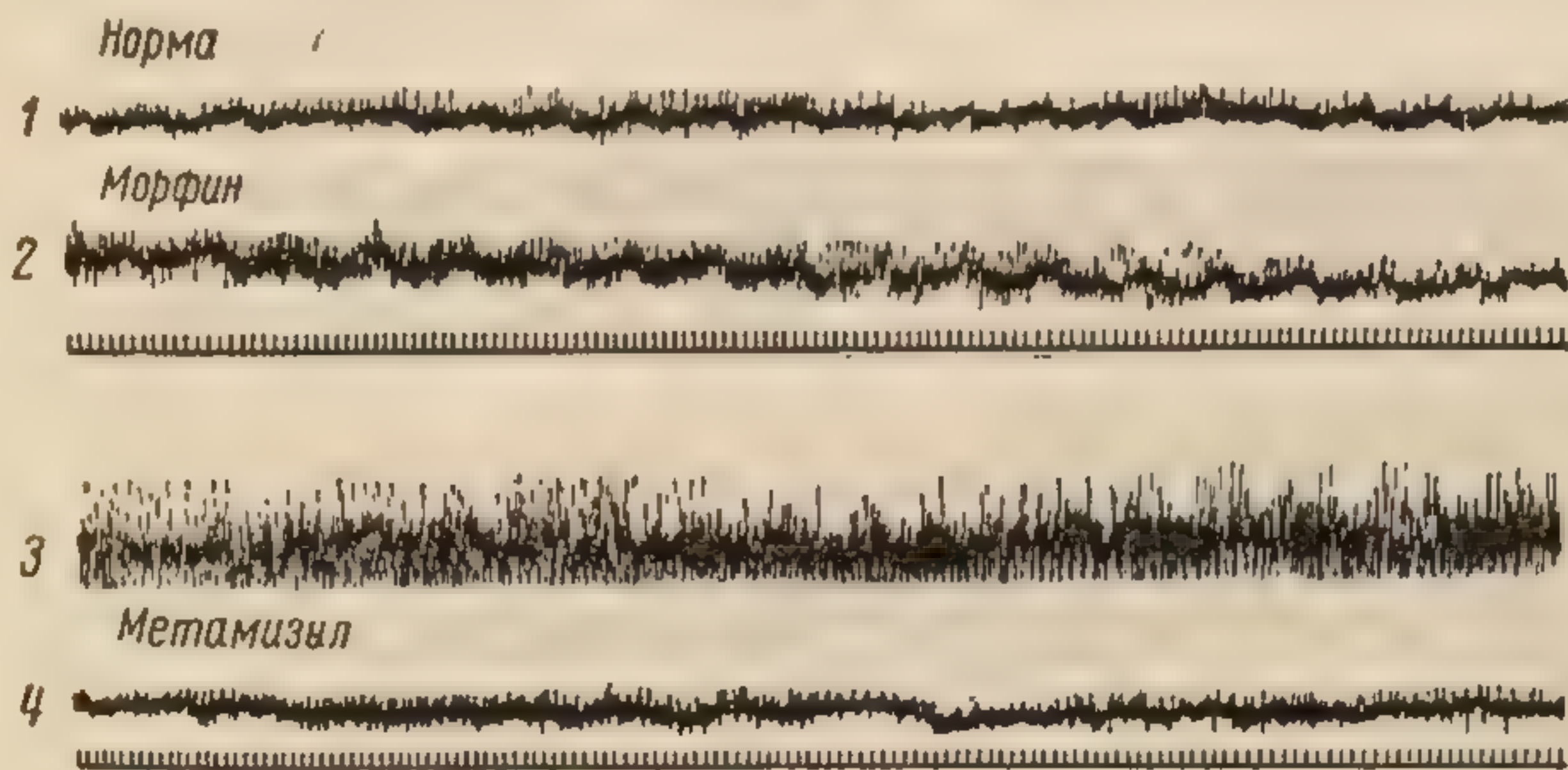


Рис. 51. Устранение центральным холинолитиком метамизилом эффекта возбуждения центров блуждающего нерва (опыт на крысе).

1 — ЭГ центрального конца блуждающего нерва в норме; 2 и 3 — ЭГ через 15 и 30 мин после внутрибрюшинного введения морфина в дозе 40 мг/кг; 4 — ЭГ через 10 мин после введения метамизила (10 мг/кг).

зом, как в опытах на мышах, так и в опытах на крысах М-холинолитики проявляли более выраженный антагонизм по отношению к возбуждающему действию морфина на ц. н. с.

Опыты на различных животных показали, что при одновременном введении в организм анальгетиков и центральных холинолитиков болеутоляющее действие первых более выражено по

силе и продолжительности, в то время как возбуждение ц. н. с. не проявлялось вовсе или было в значительной мере снижено.

Без точного определения локализации действия веществ, влияющих на холинореактивные синаптические системы, без выяснения роли холинергических систем в механизме боли трудно дать объяснение наблюдаемым феноменам.

Исходя из известных данных по фармакологии анальгетиков и центральных холинолитиков, можно полагать, что усиление одних (анальгезии) и ослабление других (возбуждения) эффектов морфина при совместном применении его с центральными холинолитиками является следствием сложной интеграции блокирующего влияния этих веществ на передачу нервных импульсов в отдельных образованиях мозга. Так, например, тот факт, что Н-холинолитики (спазмолитин, пентафен и др.) в меньшей мере по сравнению с М-холинолитиками — метамизолом, амизилом, скополамином изменяли эффекты анальгетиков, может найти объяснение в более слабом блокирующем влиянии Н-холинолитиков на холинергические системы ретикулярной формации мозга.

Изменение действия анальгетиков под влиянием центральных холинолитиков безусловно имеет центральную природу, поскольку при замене третичных соединений четвертичными, например метамизила, препаратом ИЭМ-353, действие анальгетиков практически не изменялось или же изменялось в значительно меньшей мере, чем при употреблении третичных соединений в таких же дозах. Это в одинаковой мере относится как к угнетающему, так и к возбуждающему действию морфина.

Морфин, как известно, в малых дозах вызывает внеочередные сокращения желудка. М. Н. Махсумов (1962б) использовал этот тест и показал, что центральный холинолитик метамизил в дозах, еще не блокирующих периферические холинореактивные системы, полностью предупреждал и снимал эффекты морфина у собак. Спазмолитин в этих же опытах был менее эффективным.

Е. И. Малыгина (1962) в опытах на кроликах установила, что дифацил и пентафен (Н-холинолитики) в дозах 5 мг/кг усиливали морфинную гипергликемию (30 мг/кг внутривенно). Центральный М-холинолитик амизил (5 мг/кг) в тех же опытах статистически значимо уменьшал морфинную гипергликемию у кроликов.

Таким образом, как наши собственные, так и литературные данные позволяют сделать заключение, что при одновременном применении морфина, промедола и центральных холинолитиков в определенных дозах обезболивающее действие анальгетиков усиливается, а возбуждающий эффект морфина уменьшается.

Следующий этап исследования — выяснение влияния веществ, влияющих на холинореактивные синаптические системы, на передачу нервных импульсов в ретикулярной формации мозга.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что изменение действия анальгетиков при совместном применении с центральными холинолитиками обусловлено влиянием морфина на ретикулярную формацию мозга.

А. Л. Смирнов, 1
Поскольку результаты хорошо смешиваются с данными испытаний препарата емкостью 1 мл 10-процентным раствором

ЭФФЕКТ
ЦЕНТРАЛЬНЫХ

Некоторые из препаратов оказывают терапевтическое действие, изменяя в значительной степени показатели, только при применении деафферентации.

Как показали исследования (1961, 1962), при применении центральных холинолитиков в коре (по электрофизиологическим данным фармакологической стороны), так и при применении периферических холинолитиков (А. И. Караганов, 1961), одна из основных задач медицинской науки — изучение путей передачи информации в центральной нервной системе.

Хотя роль периферических холинолитиков в передаче информации в центральной нервной системе изучена недостаточно, однако известно, что они оказывают влияние на передачу нервных импульсов в ретикулярной формации мозга.

Оценивая самым строгим образом полученные экспериментальные данные, нельзя не отметить, что при совместном применении анальгетиков и метамизила скорость привыкания к промедолу и морфину мышей, кроликов и собак была явно замедленной по сравнению с контролем, а признаки морфинизма у собак были выражены намного слабее, абстиненция практически не возникала.

На основании имеющихся данных можно рекомендовать применение анальгетиков и центральных холинолитиков одновременно с целью получения выраженного транквилизирующего и обезболивающего эффекта при уменьшении побочного действия морфина (например, для предупреждения перевозбуждения центра блуждающего нерва и морфинной аритмии сердца,— А. Л. Смирнов, 1961).

Поскольку растворы морфина и центральных холинолитиков хорошо смешиваются, нами был предложен для клинического испытания препарат «Аниден-один», содержащий в ампуле емкостью 1 мл 10 мг морфина и 2,5 мг метамизила. По предварительным данным, препарат получил хорошие отзывы.

ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ И ДРУГИХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Некоторые из широко применяемых в практике транквилизаторов оказывают побочное действие, что во многом снижает терапевтическую ценность данных веществ. Так, например, амизин изменяет в неблагоприятную сторону гемодинамические показатели, только в больших дозах обуславливает выраженную деафферентацию мозга.

Как показали наши опыты (П. П. Денисенко, 1961д, 1962к), а также исследования Р. Ю. Ильюченка и М. Д. Машковского (1961, 1962), при блокаде адренергических элементов ретикулярной формации среднего мозга возбудимость холинергических систем сохраняется, что позволяет получать возбуждения в коре (по электрофизиологическим показателям) как при введении фармакологических агентов (нивалин, галантамин, прозерин), так и при нанесении сильных раздражений. С другой стороны, на фоне полной блокады М-холинергических систем фенамин по-прежнему вызывает десинхронизацию потенциалов коры. Хотя роль адренергических структур и рассматривается некоторыми исследователями в адаптационно-трофическом аспекте (А. И. Карамян, 1959; П. П. Денисенко, 1961д; Г. Е. Григорян, 1961), однако нельзя не признать, что во многих случаях медицинской практики блокада только адрен- или холинергических путей в ц. н. с. недостаточна для получения надежного транквилизирующего эффекта без проявления побочного

действия примененного фармакологического средства. В таких случаях выгоднее пользоваться комбинацией нескольких веществ.

Одним из побочных эффектов резерпина является, как известно, усиление моторной и секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта и нарушение его трофики. Между величиной дозы резерпина и интенсивностью обусловленной им секреции желудка наблюдается прямая зависимость. Повышение секреции желудка, вызванное приемом 0,25—0,5 мг резерпина, можно устранить или ослабить холинолитическими препаратами (Бакрак—Bachrach, 1959).

Несмотря на различный механизм действия производных фенотиазина и резерпина, в конечном эффекте этих веществ есть одно общее, а именно — временное относительное преобладание тонуса парасимпатической нервной системы. Последнее возникает при употреблении аминазина вследствие блокады адренергических систем, а после применения резерпина, очевидно, за счет истощения запасов симпатических медиаторов и перевозбуждения парасимпатических центров.

Малхотра и Пундлик (Malhotra, Pundlik, 1959) в опытах на 25 собаках исследовали изменения содержания ацетилхолина в различных отделах мозга под влиянием внутривенного введения резерпина (0,5 мг/кг). В норме наибольшее количество ацетилхолина было обнаружено в гипоталамусе. Резерпин вызывал резкое повышение содержания ацетилхолина во всех отделах мозга, кроме гиппокампа, в котором количество ацетилхолина снижалось.

Исходя из известных данных по фармакологии центральных холинолитиков, можно было предполагать, что при совместном применении производных фенотиазинового ряда или резерпина с центральными холинолитиками удастся получить более выраженный транквилизирующий эффект без проявления или при значительном снижении побочного действия аминазина и резерпина.

В опытах на белых мышах-самцах, ориентировочную реакцию которых регистрировали в виде актограммы, нами было установлено, что после внутрибрюшинного введения аминазина в дозе 2 мг/кг ориентировочная реакция уменьшалась на 50%. Примерно такой же эффект наступал после применения метамизила в дозе 2 мг/кг. При совместном применении указанных веществ в уменьшенных дозах (по 0,5 мг/кг), как правило, наблюдалось полное угнетение ориентировочной реакции (рис. 52).

После введения кроликам аминазина в дозе 0,5 мг/кг или метамизила в дозах 0,5—2 мг/кг ориентировочная реакция (ЭЭГ и дыхание) на внешнее раздражение (свет, звук) была в значительной мере ослаблена или полностью угнетена. Такую же степень угнетения ориентировочной реакции удалось полу-

чить в 10 из 15 опытов при совместном применении этих веществ в дозах 0,2 и 0,1 мг/кг соответственно, т. е. в таких количествах в которых препараты сами по себе еще не обуславливали снижения ориентировочной реакции у кроликов.

В хронических опытах на кроликах со вживленными электродами, а также в острых опытах на кошках было установлено, что при одновременном введении животным аминазина и бенактизина (метамизила) биоэлектрическая активность мозга изменялась сильнее, чем после применения одного какого-либо вещества, даже в значительно большей дозе. Эти изменения характеризовались появлением на ЭЭГ высокоамплитудных

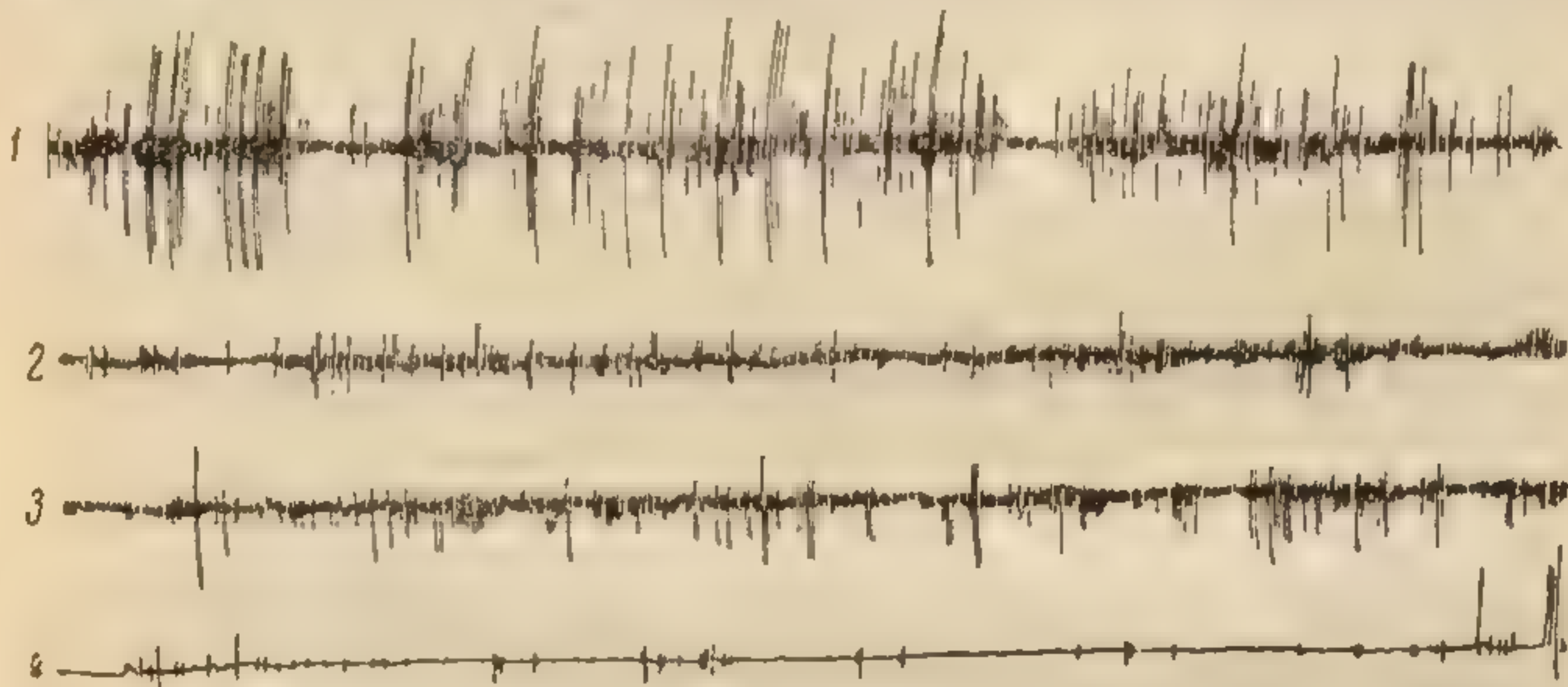


Рис. 52. Угнетение ориентировочной реакции у мышей под влиянием комбинации транквилизаторов.

1 — двигательная активность (реакция на новизну) мыши в норме; 2 — то же при предварительном введении аминазина в дозе 4 мг/кг внутрибрюшинно; 3 — то же при предварительном введении центрального холинолитика метамизила в дозе 2 мг/кг; 4 — реакция на новизну у мыши после предварительного введения аминазина (1 мг/кг) и метамизила (0,5 мг/кг) внутрибрюшинно.

медленных волн и уменьшением низковольтных частых потенциалов (Берже, Кампбелл, Гендли, Людвиг, Лайнс, 1957; П. П. Денисенко, 1962м).

Реакция десинхронизации на ЭЭГ при тактильном, болевом и других видах раздражения легче и полнее предупреждалась и подавлялась в тех случаях, когда были одновременно применены аминазин и метамизил.


При раздражении ретикулярной формации среднего мозга электрическим током (прямоугольные импульсы частотой в 250 гц, длительностью 0,1 мсек, при напряжении в 6 в и продолжительности раздражения в 3 сек) было установлено, что аминазин только в довольно высоких дозах (до 10 мг/кг) полностью блокировал проведение нервных импульсов (в 9 из 10 опытов). При совместном применении аминазина и метамизила полная блокада ретикулярной формации наступала при употреблении этих веществ в значительно меньших дозах (0,5—

04
 В
 Ж



~~3~~

11



2

Р.дс 54. Учен

реакцию у мышей
1 и 5 — актограммы мышечной
предварительно вызвали реакцию
сигналовочной реакции на
эффект комбинации в
этих 7 — в течение 15 мс
(ИЭМ-25) в течение 15 мс

в 40—60 мин. Интен-
сивнейшее равнялось 20, с
не превышало 1 ч наблюдений
12*

6 ч наблюдений, а также по изменению секреции последнего. В норме у собак были правильные периодические сокращения желудка продолжительностью около 20 мин с периодами покоя

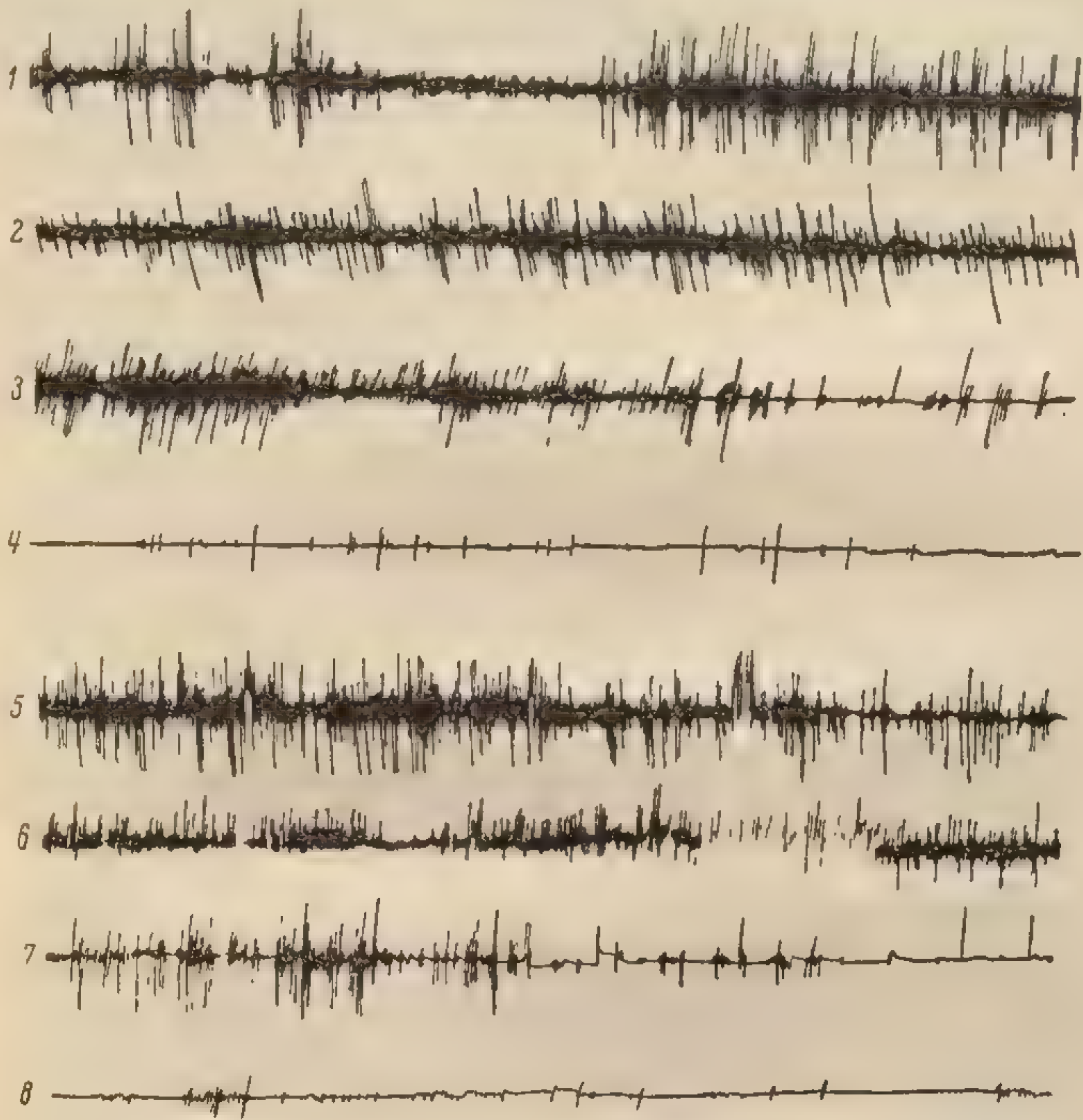


Рис. 54. Усиление угнетающего влияния резерпина на ориентировочную реакцию у мышей под влиянием центральных холинолитиков.

1 и 5 — актограмма мышей в норме (рефлекс на новизну); 2 и 6 — то же после предварительного введения резерпина в дозе 0,3 мг/кг внутривенно; 3 — ориентировочная реакция после применения метамизила в дозе 2 мг/кг; 4 — эффект комбинированного применения резерпина и метамизила в прежних дозах, 7 — влияние на ориентировочную реакцию одного метилдифацила (ИЭМ-265) в дозе 15 мг/кг; 8 — угнетение реакции на новизну комбинацией резерпина и метилдифацила.

в 40—60 мин. Интервалы между отдельными сокращениями в среднем равнялись 1 мин, число сокращений в период работы не превышало 20, среднее число сокращений желудка в течение 1 ч наблюдений — 16.

После применения резерпина (0,1—0,2—0,5 мг/кг) постоянно наблюдали усиление моторной деятельности желудка, часто — нарушение правильной периодичности «работы» и «покоя», усиление отдельных сокращений, уменьшение интервала между сокращениями, появление внеочередных периодов сокращения и переход на 2—3-м часе наблюдений на непрерывные сокращения. Продолжительность одного сокращения на высоте спазма увеличивалась (табл. 39).

Таблица 39

Сравнение влияний резерпина, метамизила и их комбинации на моторную деятельность желудка

Контроль				Резерпин 0,2 мг/кг				Метамизил 0,1 мг/кг				Резерпин + метами- зил (0,2—0,1 мг/кг)			
срок наблюдения (в ч)															
2	2	2	Σ6	2	2	2	Σ6	2	2	2	Σ6	2	2	2	Σ6
число сокращений желудка															
25	20	18	83	28	38	28	94	4	6	16	26	12	26	25	63
22	21	16	59	26	40	30	96	19	2	8	29	12	22	24	56
23	20	19	62	25	45	28	98	3	5	12	20	6	25	26	57
19	21	13	53	22	36	32	90	2	9	10	21	12	18	19	49
16	18	16	50	20	38	26	84	5	9	12	26	14	21	19	54
18	20	19	57	23	40	38	101	10	1	3	20	16	18	20	54

Метамизил (0,02—0,1 мг/кг) оказывал прямо противоположный эффект — отчетливо угнетал моторную деятельность желудка: периоды покоя увеличивались на 50—100% и более, сила сокращений ослабевала, число сокращений желудка уменьшалось как в периоде «работы», так и в течение каждого часа наблюдений (собственные наблюдения, а также М. Н. Махсумов, 1962).

При совместном применении в указанных дозах резерпина и метамизила (одновременно или же метамизил после резерпина) постоянно наблюдалось отчетливое «нормализующее» влияние метамизила, двигательная деятельность желудка в большинстве опытов мало отличалась от того, что имело место в контрольных опытах (см. табл. 39). При применении резерпина после метамизила антагонистическое действие последнего было не так отчетливо выражено, что объясняется, очевидно, несовпадением по времени максимального эффекта каждого из этих препаратов. (Как известно, отчетливое действие резерпина проявляется через 40—80 мин, а метамизила — уже через несколько минут).

Влияние препаратов на секреторную функцию желудка определяли по изменению спонтанной секреции желудка у собак, собирая в мерную пробирку оттекающий сок каждые 30 мин, в контроле и в опытах с применением резерпина (0,1 мг/кг) и метамизила (0,2 мг/кг). Как видно из диаграмм (рис. 55), метамизил и препарат ИЭМ-112 отчетливо уменьшали гиперсекрецию желудка, возникавшую под влиянием резерпина, приближая ее к нормальному уровню, и значительно усиливали синхронизацию потенциалов мозга.

Полученные нами в этой части работы результаты показывают, что при сочетании аминазина или резерпина с метамизилом транквилизирующее действие последних усиливалось, в то время как некоторые побочные эффекты аминазина и резерпина ослабевали или не проявлялись вовсе.

Механизм усиливающего влияния метамизила на седативное действие аминазина и резерпина в общем сводится, вероятно, к количественному и качественному увеличению тормозных процессов в ц. н. с., в частности к более полной блокаде афферентных и эфферентных импульсов.

Вполне удовлетворительное объяснение можно дать и антагонистическому влиянию метамизила на возбуждающий эффект резерпина (проявляющийся в повышении деятельности желудочно-кишечного тракта), исходя из установленных нами и М. Н. Махсумовым (1962а) данных о центральном и периферическом холинолитическом механизме угнетающего действия метамизила на двигательную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта.

На основании имеющихся материалов можно рекомендовать для практического применения комбинации аминазина и резерпина с центральными холинолитиками (метамизил, амизил). Поскольку транквилизирующий эффект при такой комбинации значительно возрастает, то для получения выраженного седативного действия достаточно $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{4}$ обычных терапевтических доз этих веществ. В таких случаях при наличии выраженного транквилизирующего действия побочные эффекты аминазина и резерпина, вероятно, будут полностью исключены.

Для удобства пользования, экономии средств на сокращении выпуска отдельных препаратов, а главное, для получения высокого терапевтического эффекта нами был разработан, экспериментально изучен и клинически испытан комбинированный препарат, содержащий в 1 мл 20 мг промедола, 10 мг аминазина и 2,5 мг метамизила. Этот препарат под названием «Аниден-два» прошел широкую клиническую проверку. На основании экспериментальных и клинических данных Фармакологический комитет МЗ СССР решением от 22/I 1962 г. и 4/VII 1962 г.

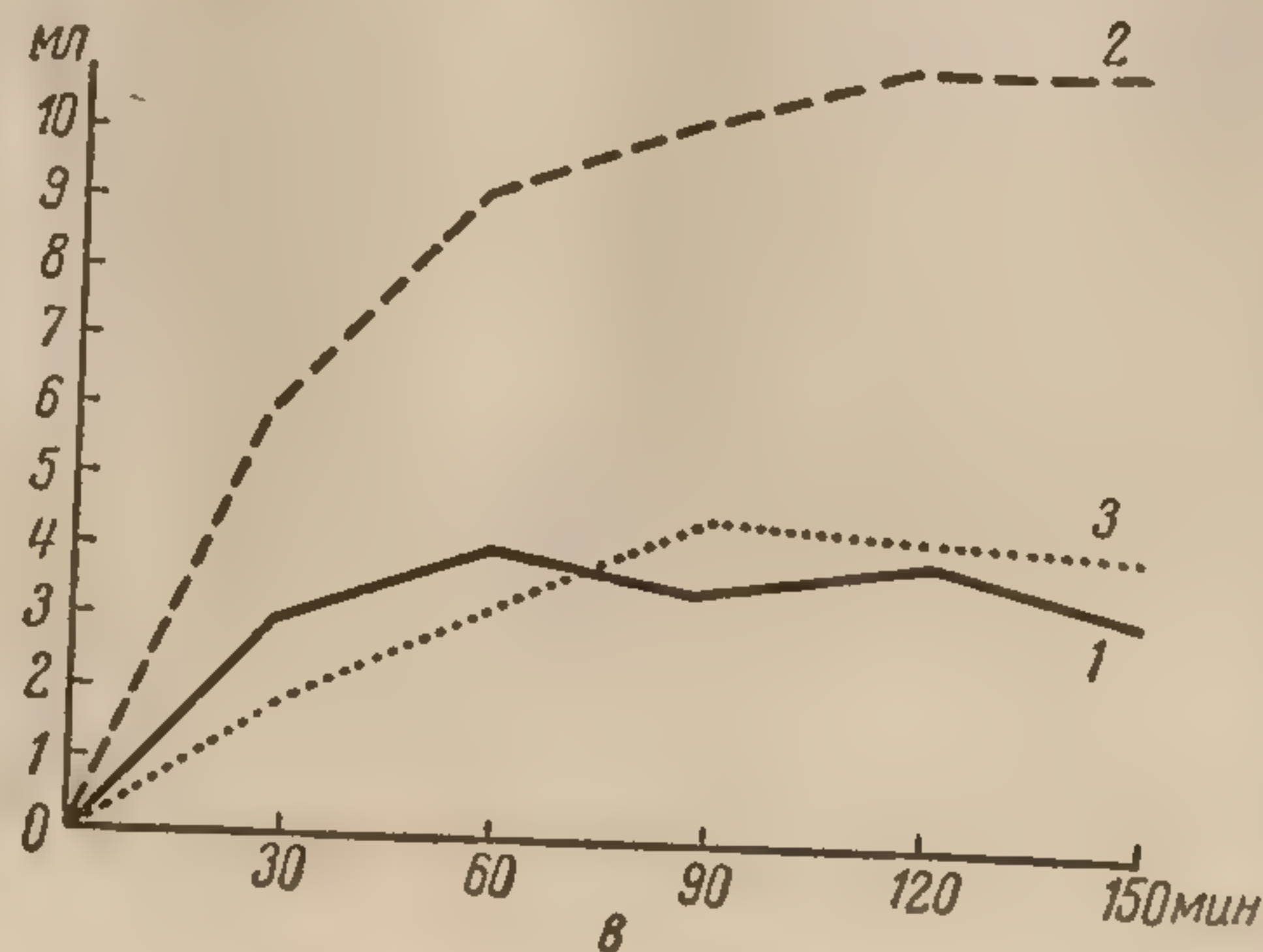
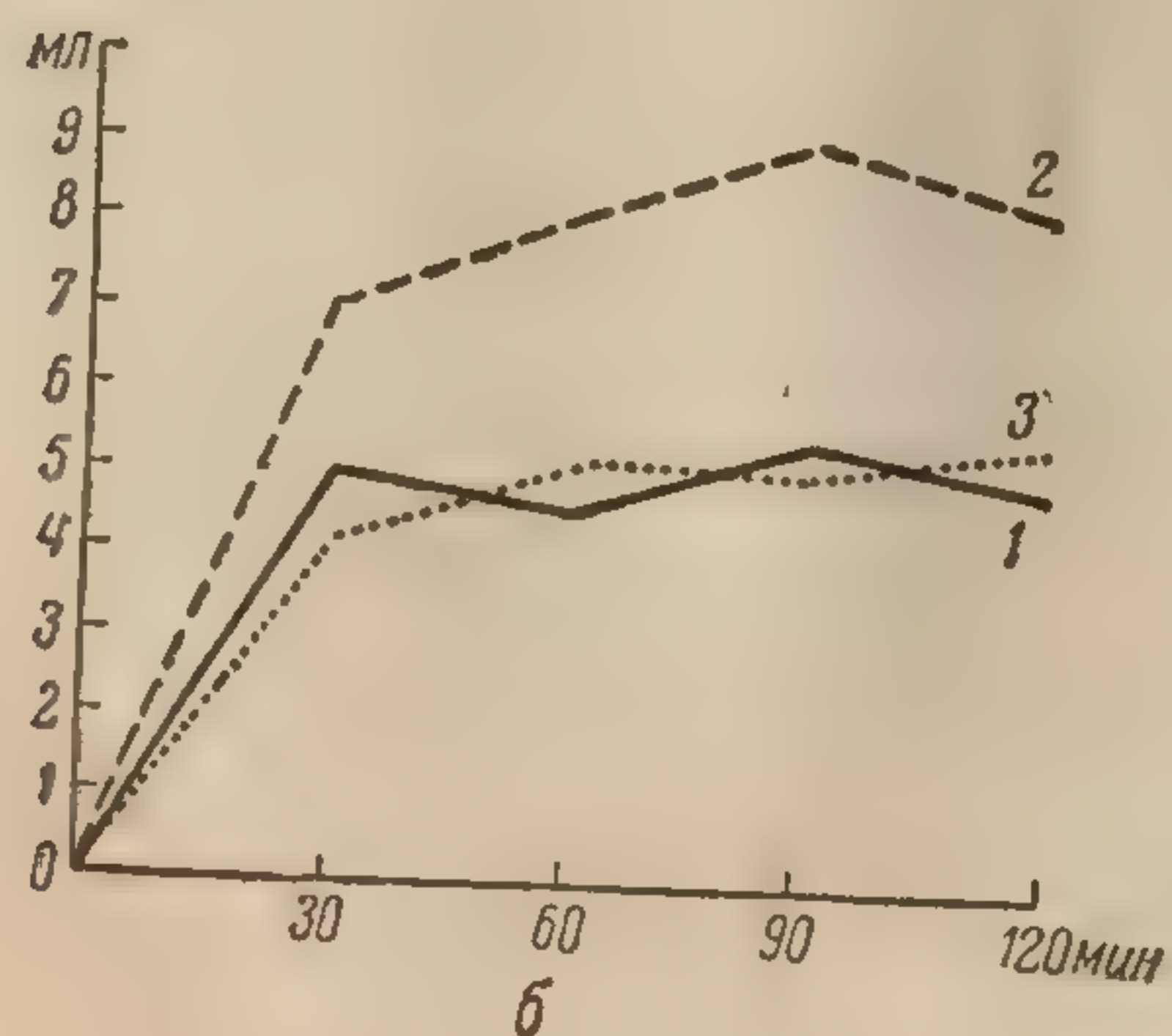
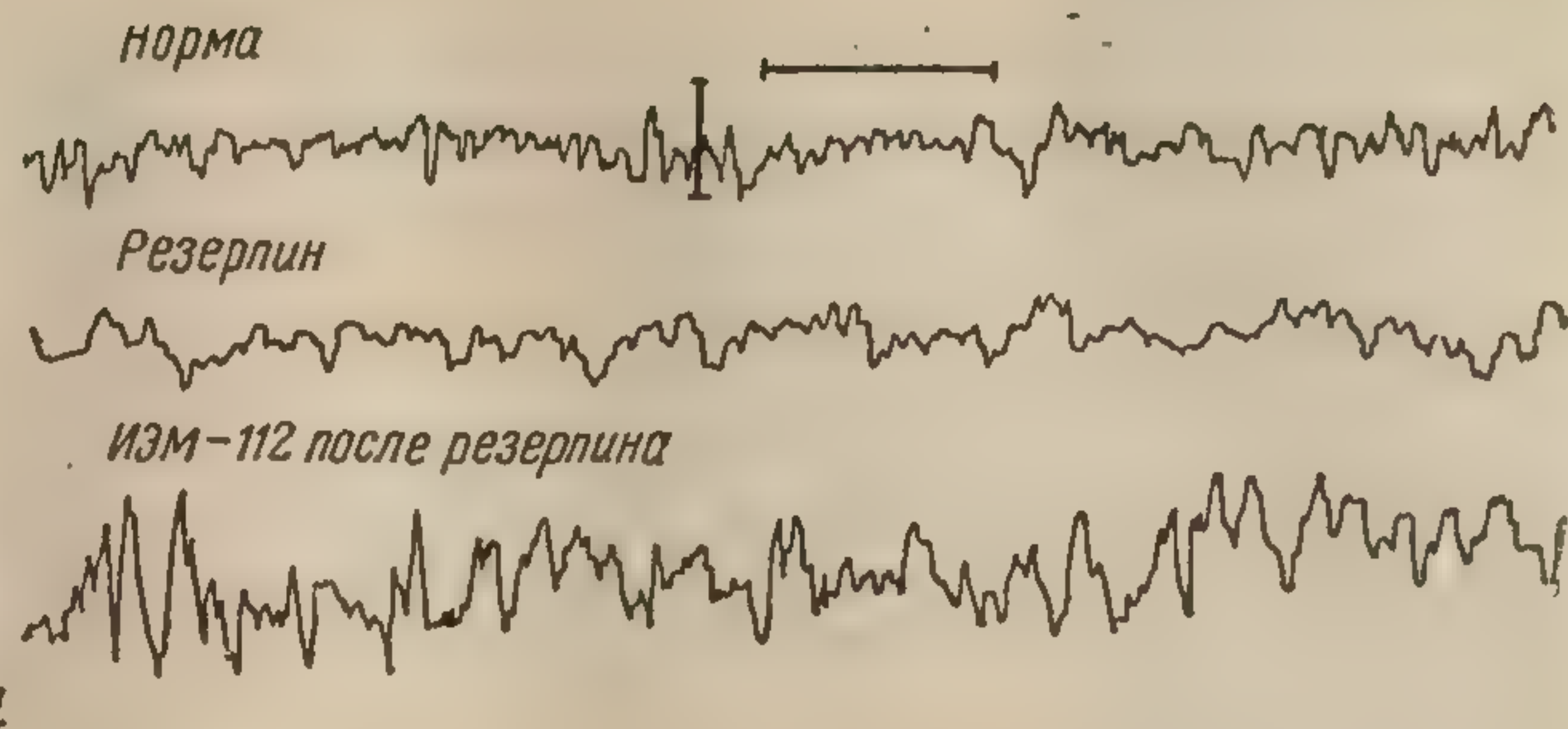
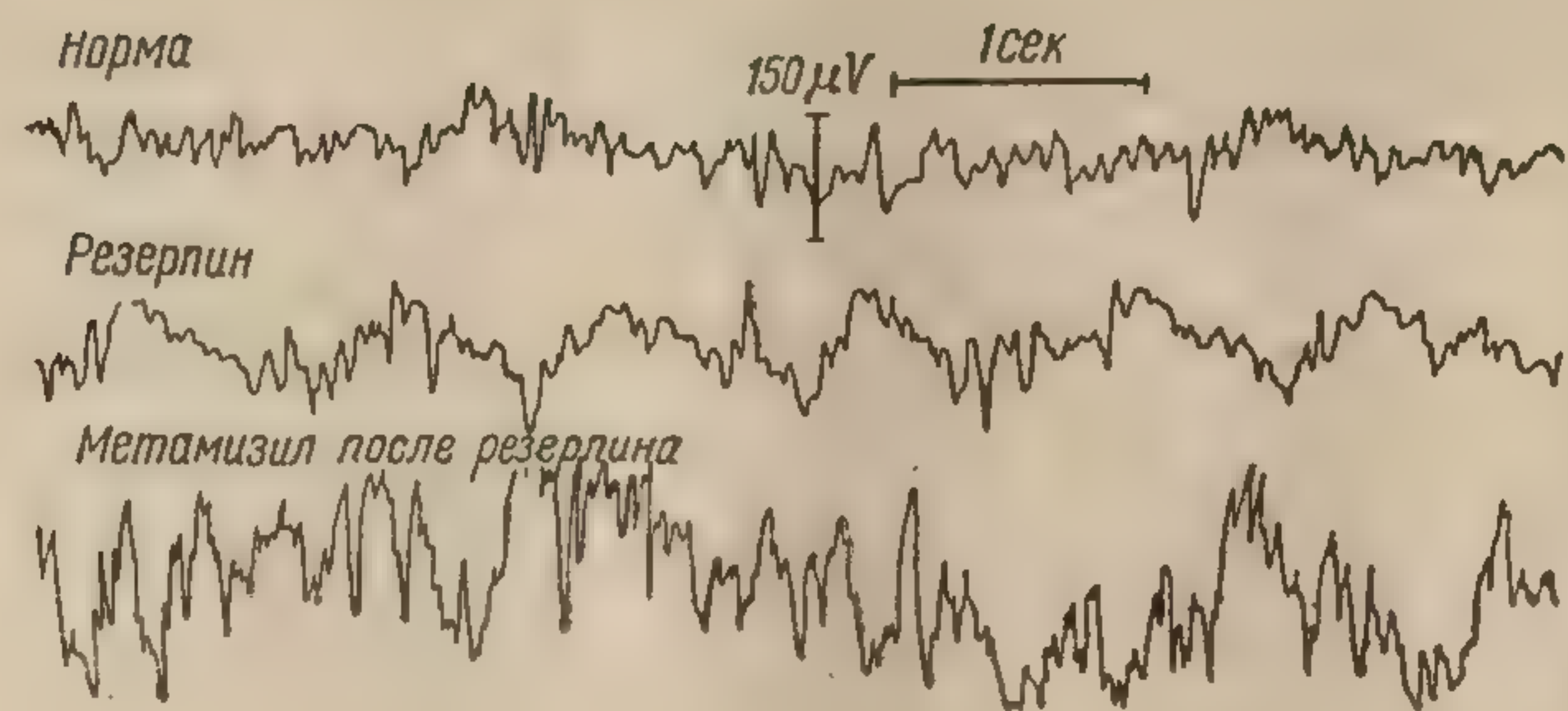


Рис. 55. Влияние центральных холинолитиков метамизила и ИЭМ-112 на центральный и периферический эффекты резерпина.

а — изменение спонтанной биоэлектрической активности мозга у собак под влиянием резерпина (0,1 мг/кг внутривенно) и усиление эффекта после дополнительного введения метамизила и ИЭМ-112 (0,2 мг/кг); б и в — среднее количество желудочного сока в мл (по 10 наблюдений в каждом случае): 1 — в контроле, 2 — после резерпина, 3 — после введения метамизила (б) и ИЭМ-112 (в) на фоне резерпина.

Вещества, ральных центра дания центра 1958; П. П. Д вать влияние добное, гангт И хотя периф пают их цент о перифериче практическом шинство веще чально было действие — тр атрофен, бенг ные эффекты действии».

Еще в 193 тразентин (сп вериноподобн рующее дейст к применению было обнаруж ствию на пери 1938). Однако тельно утверд а. Lasatus, 1 Байрон, Клар Леву, 1948; Л дет 1950; Т. Н. Т тин обладает холигическое. Тогда же берный хо, Времан, 1950 линолитическ 1958, 1959, и

утвердил про широкому «Министерс тика длитель

утвердил препарат «Аниден-два» к промышленному выпуску и широкому клиническому применению (новое наименование «Мизидол») в качестве мощного транквилизатора и анальгетика длительного действия (подробнее см. следующую главу).

НЕКОТОРЫЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ

Вещества, выделенные в настоящее время в группу центральных холинолитиков по признаку относительного преобладания центральных холинолитических свойств (С. В. Аничков, 1958; П. П. Денисенко, 1959а), обладают способностью оказывать влияние на периферические объекты, как-то: атропиноподобное, ганглиолитическое, спазмолитическое и т. п. действия. И хотя периферические эффекты таких веществ намного уступают их центральному действию, необходимо знать и помнить о периферическом действии центральных холинолитиков при их практическом использовании. Это вполне естественно, ибо большинство веществ группы центральных холинолитиков первоначально было синтезировано в расчете на их периферическое действие — тразентин (спазмолитин), парпанит (пентафен), апрофен, бенактизин (амизил) и др.; и долгое время центральные эффекты таких веществ рассматривались как «побочное действие».

Еще в 1936 г. Мейером (Meуег, 1936) было установлено, что тразентин (спазмолитин) обладает атропиноподобным и папавериноподобным свойствами, может оказывать местноанестезирующее действие. Это послужило основанием для рекомендаций к применению спазмолитина как заменителя атропина. Вскоре было обнаружено, что спазмолитин слабее атропина по действию на периферические М-холинорецепторы (Samaan a. Saad, 1938). Однако потребовалось почти десять лет, чтобы окончательно утвердилось это мнение (Грехем и Лазарус — Graham a. Lasarus, 1940; Бликке — Blicke, 1944; Лендс и Нэш, 1944; Байрон, Кларк, Романо — Byron, Clark, Romano, 1947; Леви — Levy, 1948; Штоль — Stoll, 1948, и др.). Еще через несколько лет благодаря работам советских ученых (С. С. Либерман, 1950; Т. Н. Томилина, 1951) было установлено, что спазмолитин обладает способностью блокировать ганглии и его Н-холинолитическое действие намного сильнее, чем М-холинолитическое.

Тогда же было обращено внимание на выраженный центральный холинолитический эффект спазмолитина (С. С. Либерман, 1950; Т. Н. Томилина, 1952; Н. А. Хараузов, 1954). Со временем была доказана преимущественность центрального холинолитического действия спазмолитина (С. В. Аничков, 1957, 1958, 1959, и др.), однако и в настоящее время спазмолитин

часто применяют в качестве вещества периферического действия (спазмолитика, холинолитика, анестетика).

Настоящее отступление нами сделано умышленно, чтобы на примере спазмолитина показать, что периферические свойства веществ, объединенных нами в группу центральных холинолитиков, изучены и описаны чрезвычайно подробно и мы не видим нужды повторять хорошо известные истины.

Детальное описание периферического действия этих веществ имеется в справочнике М. Д. Машковского «Лекарственные средства» (1960), а также в книге «Введение в химическую фармакологию» Р. Барлоу (1959).

Для наглядности и удобства пользования приводим табл. 40, составленную по данным различных авторов, отражающую силу периферического атропиноподобного, ганглиолитического, местноанестезирующего и т. п. действий центральных холинолитиков. Способность веществ оказывать влияние на периферические структуры, т. е. проявлять периферическое действие, должна быть учтена при использовании этих препаратов в практической медицине.

Т а б л и ц а 40

Сравнительная оценка периферического действия центральных холинолитиков

Препарат	Атропиноподобные свойства (активность атропина равна единице)	Ганглиолитические свойства (активность гексония равна единице)	Спазмолитические свойства (активность папаверина равна единице)	Местноанестезирующие свойства (активность новокаина равна единице)*	Антигистаминные свойства (активность димедрола равна единице)	Антисеротонинные свойства
Спазмолитин	1/100	1/20	1/20	0,5	1/50	—
Амизил	1/10	0	1/30	1,5	1/100	+
Апрофен	1/50	1/20	1/20	0,5	1/50	++
ИЭМ-112	1/10	0	1/40	1	1/100	++
Пентафен	1/50	1/10	1/30	0,5	1/100	++
Метамизил	1/5	0	1/40	2	1/100	+
Метилдифацил	1/75	1/20	1/30	0,5	1/50	++
Тропацин	1/20	1/50	1/30	1	1/200	++
Глипин (ИЭМ-401, БЕТЕ)	1/5	0	1/50	1	1/200	++
Арпенал	1/200	1/10	1/30	0,5	1/50	+

П р и м е ч а н и е. Препараты оказывают курареподобное действие только в токсических дозах, частичное расслабление мышц обуславливается центральным влиянием веществ.

* Препараты предварительно вызывают раздражение тканей.

Заключение

Разносторонность эффектов центральных холинолитиков обуславливается не только структурными особенностями последних, но также анатомо-физиологическими особенностями структур, содержащих холинореактивные системы. Все холинергические системы, как известно, по способности реагировать на введенные извне никотин или мускарин (ареколин) подразделяются на Н- и М-холинореактивные системы. Не менее известен факт резкого различия в чувствительности Н-холинергических систем вегетативных ганглиев, нервно-мышечных синапсов, каротидного синуса, надпочечников к блокирующим агентам.

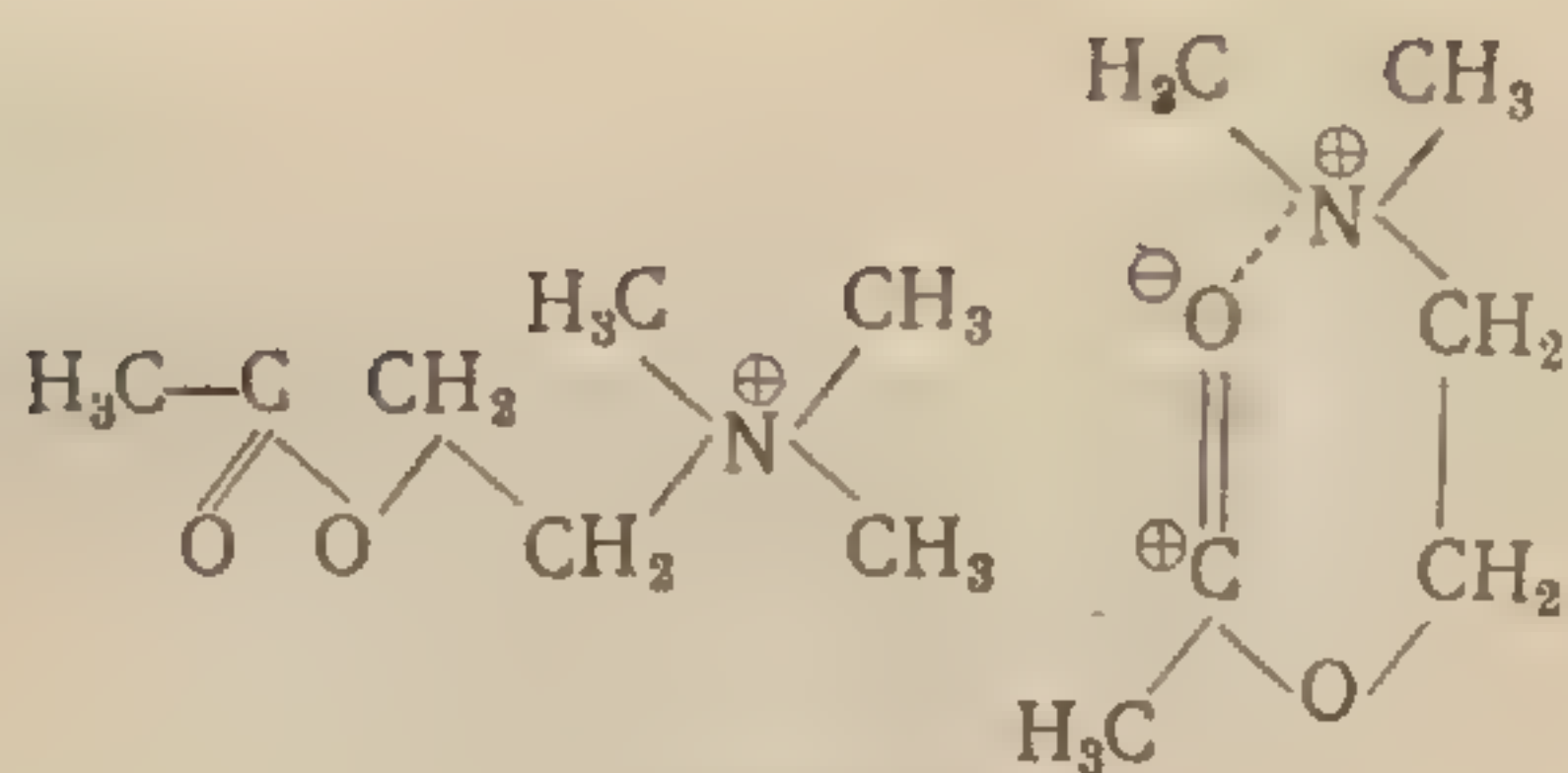
Это различие настолько велико, что вещества, блокирующие периферические Н-холинореактивные системы подразделены на две большие группы: ганглиоблокаторы и курареподобные средства. Благодаря раздельности анатомического расположения и физиологических функций органов, содержащих Н-холинергические системы, различие в действии периферических Н-холинолитиков легко обнаруживается.

Поскольку ацетилхолин является единым медиатором для всех холинергических систем, то можно было предполагать, что такое различие в чувствительности к блокирующим агентам имеется и среди центральных Н- и М-холинореактивных структур.

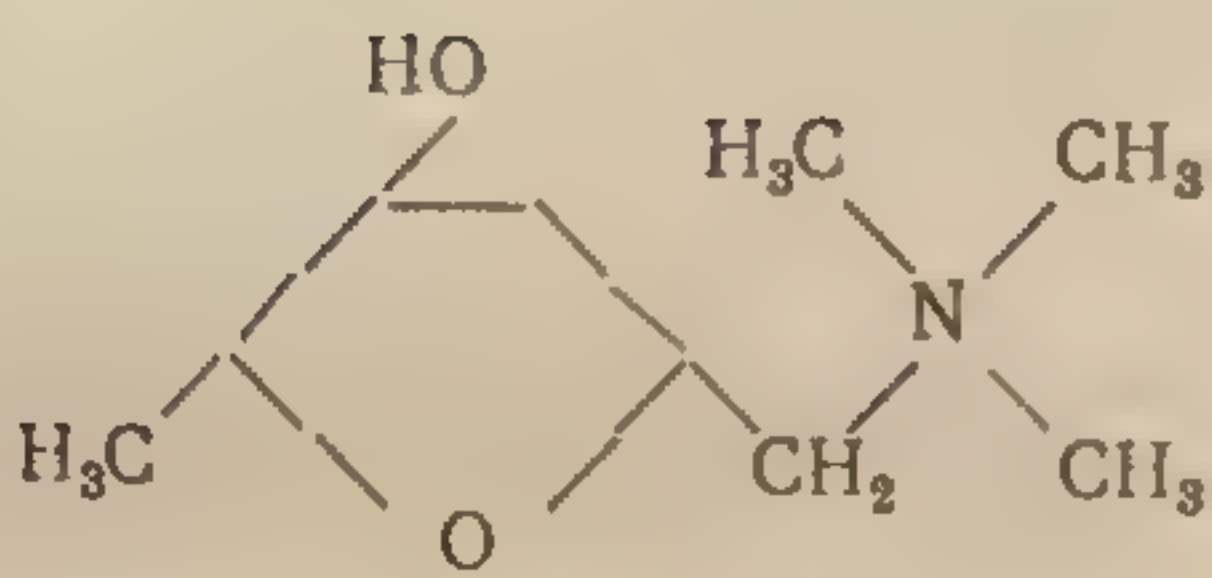
Хотя из-за сложности организации и функций ц. н. с. объективная регистрация изменения деятельности холинергических систем отдельных образований еще далека от совершенства, тем не менее, накопленный экспериментальный материал по центральному действию рассматриваемой нами группы холинолитиков с несомненностью свидетельствует о существующих различиях в реакции холинергических систем определенных отделов мозга на вводимые извне блокирующие агенты, что и обуславливает разнообразие наблюдаемых эффектов применения веществ и специфику или особенности действия каждого препарата.

«Вся фармакология стоит на том, что каждому средству принадлежит своя физиономия, каждое из них резко отличается от ближайшего к нему», — писал И. П. Павлов, характеризуя главную особенность лекарственных веществ.

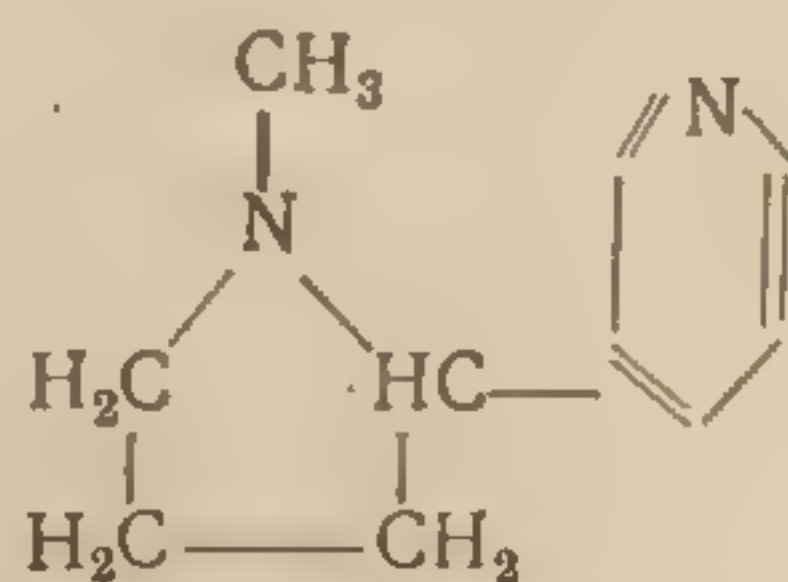
Разносторонность фармакологических эффектов центральных холинолитиков обусловлена двумя главными причинами: 1) структурными особенностями холинорецепторов различных функциональных отделов ц. н. с. и 2) структурными и физико-химическими особенностями самих холинолитиков. Ниже приведены структурные формулы ацетилхолина, холиномиметиков — никотина и ареколина.



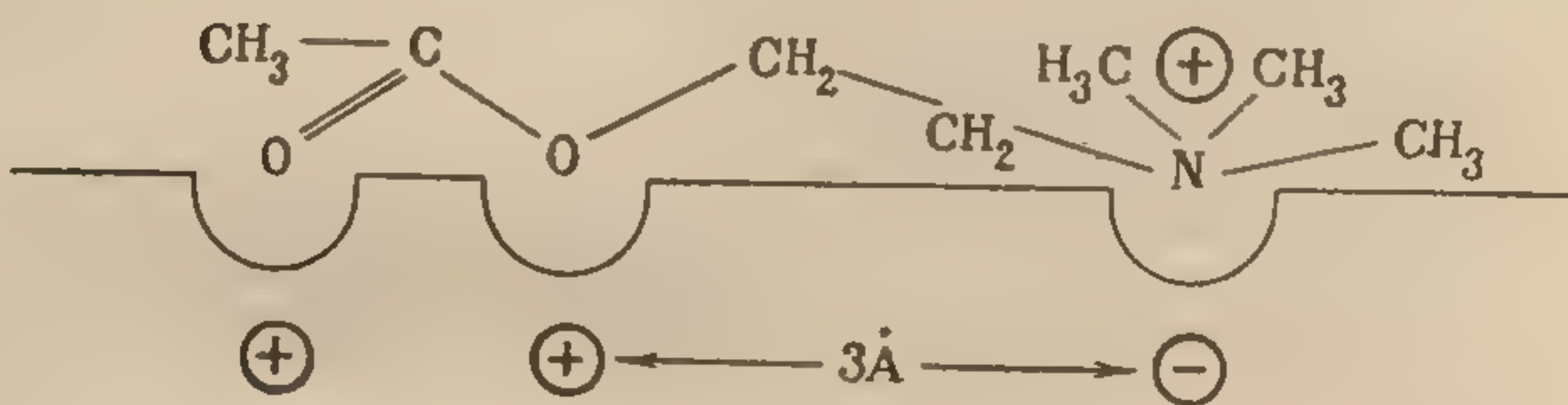
АЦЕТИЛХОЛИН



МУСКАРИН



НИКОТИН



Адсорбция ацетилхолина

Согласно современным представлениям, ацетилхолин в растворе может быть в двух формах — в виде изогнутой цепочки и в виде кольца (Феллман и Фаджита — Fellman a. Fajita, 1962). В соответствии с этими представлениями выдвигаются предположения о структуре ацетилхолинового рецептора (Васер — Waser, 1960) и условиях связывания рецептора с ацетилхолином, холиномиметиками или холинолитиками (см. формулы). Структурные особенности холинолитиков обуславливают более или менее точное совпадение, «пригнанность» к конфигурации ацетилхолиновых рецепторов, а значит, и надежность и продолжительность их блокады, т. е. холинолитический эффект.

Если же учесть, что М- и Н-холинергические системы распределены далеко неравномерно в отдельных образованиях мозга, что имеется различный доступ к ним вводимым извне веществам, а также (и это, пожалуй, главное) особенности функций данной структурной единицы мозга во всей его интегративной деятельности, то становится понятным все многообразие эффектов, наблюдаемых при применении холинолитиков, не только значительно отличающихся по строению, но и весьма

близких между собой даже при введении одного и того же вещества в различных дозах.

Успешное применение электрофизиологических методов исследования деятельности ц. н. с. позволило определить функциональное значение коры, отдельных ядер таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации среднего мозга в их сложном взаимодействии.

Временное выключение за счет блокады холинорецепторов стимулирующих, тормозных или трансмиссивных структур мозга немедленно создает изменение в его сбалансированной самоконтролирующей (саморегулирующейся) системе. В этом кроется механизм наблюдаемых эффектов применения центральных холинолитиков, в этом же и основа их применения с лечебной целью при гиперфункции, например, тормозных таламических систем: феномен депрессии может быть устранен путем снижения синаптической передачи импульсов из этой области в кору. В таком случае наблюдается так называемый антидепрессантный, стимулирующий эффект центральных холинолитиков или других агентов. Блокада же холинергических элементов ретикулярной формации среднего мозга уменьшает возбуждающее, активирующее влияние на кору мозга, и тем самым уменьшается выраженность ориентировочной реакции, эмоций, наконец, предупреждается развитие травматического шока. Угнетение передачи импульсов предупреждает развитие ангионевротического синдрома и обусловленного им острого отека мозга.

Место центральных холинолитиков среди других центральнодействующих агентов определяется фармакологическими особенностями этих веществ. Несмотря на то, что холинергические синаптические системы в мозгу не единственные, роль их в передаче импульсов и деятельности мозга огромная, что и обуславливает обилие и разнохарактерность наблюдаемых эффектов при применении центральных холинолитиков. Это же определяет то положение, что центральные холинолитики (вернее, один из главных представителей — бенактизин, или амизил) во всех существующих схемах, классификациях центральнодействующих веществ не включены в какую-нибудь группу, например транквилизаторов или стимуляторов ц. н. с., а выделены в отдельную рубрику — центральных антихолинергических веществ (Domino, Edward, 1962; Якосбен, 1958; Lewis, 1962), хотя центральные холинолитики могут оказывать мощное транквилизирующее, седативное действие, изменять деятельность ц. н. с. и т. д. Возможно, что такое выделение центральнодействующих холинолитических средств в особую группу наиболее точно определяет характер их действия и место среди других нейротропных средств (рис. 57).

Безусловно, что центральные холинолитики относятся к классу психотропных средств,

В частности, к группе транквилизаторов. Место центральных холинолитиков среди других транквилизаторов и психотропных средств показано на рис. 56, 57, 58, 59.

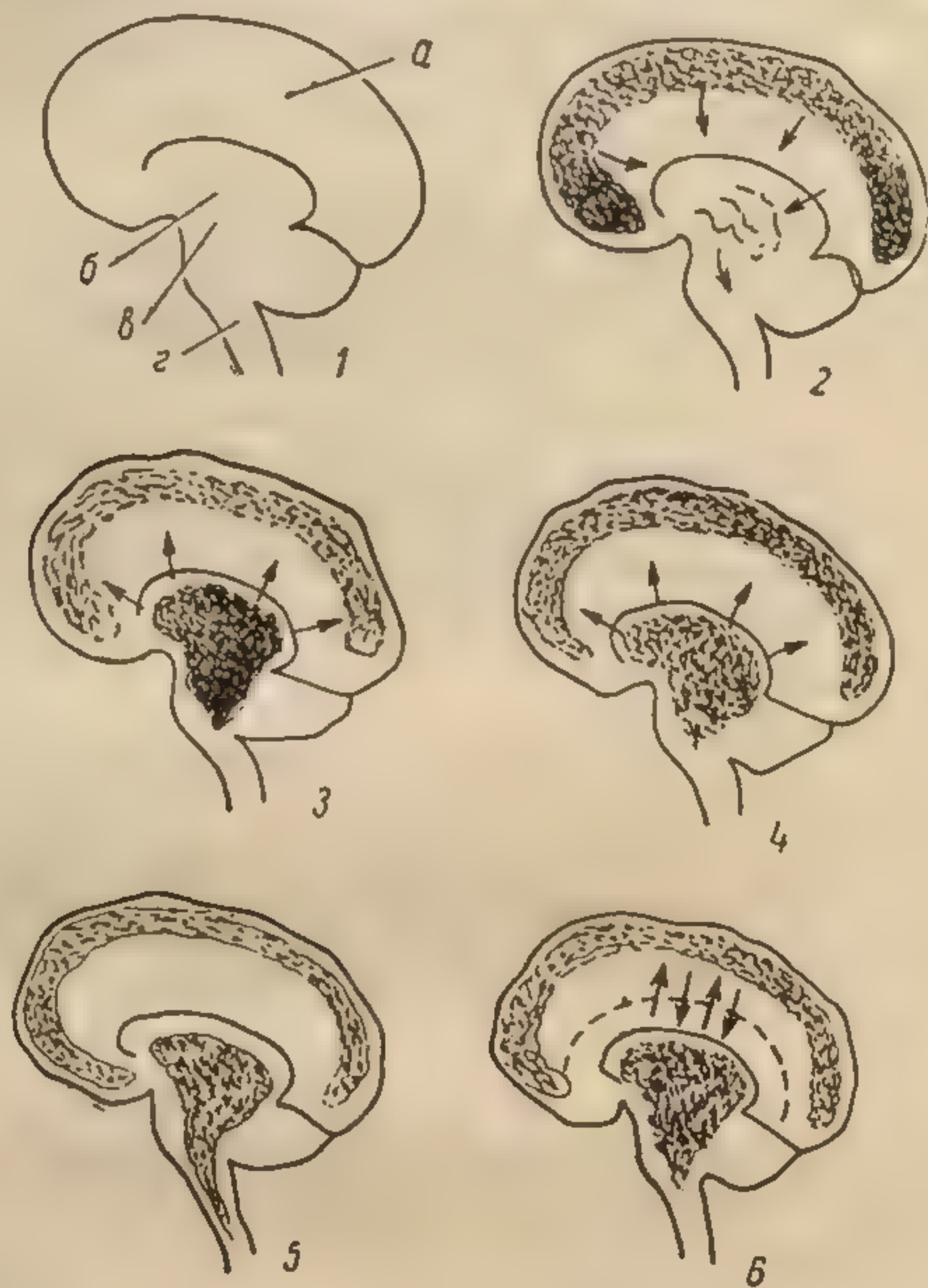


Рис. 56. Схема локализации действия и направления угнетающего влияния различных угнетающих веществ.

1 — генеральная схема мозга (а — большие полушария, б — таламус; в — гипоталамус; г — продолговатый мозг); 2 — действие наркотиков; 3 — аминазина; 4 — резерпина; 5 — мепротана; 6 — центральных холинолитиков. Стрелками указано направление распространения эффекта. Интенсивность окраски показывает выраженность угнетения. Пунктирная линия на схеме 6 показывает эффект разобщения коры и подкорковых структур.

Составляя эти схемы, мы преследовали одну цель — дать возможность легко определить место центральных холинолитиков среди обширной группы центральнодействующих агентов и тем самым помочь найти среди них антагонистов центральных холинолитиков (и наоборот) для наиболее рационального использования веществ всей этой многочисленной группы, в том числе и корректирования действия отдельных агентов.

Рекомендации для применения центральных холинолитиков вытекают из обширного материала экспериментального изу-

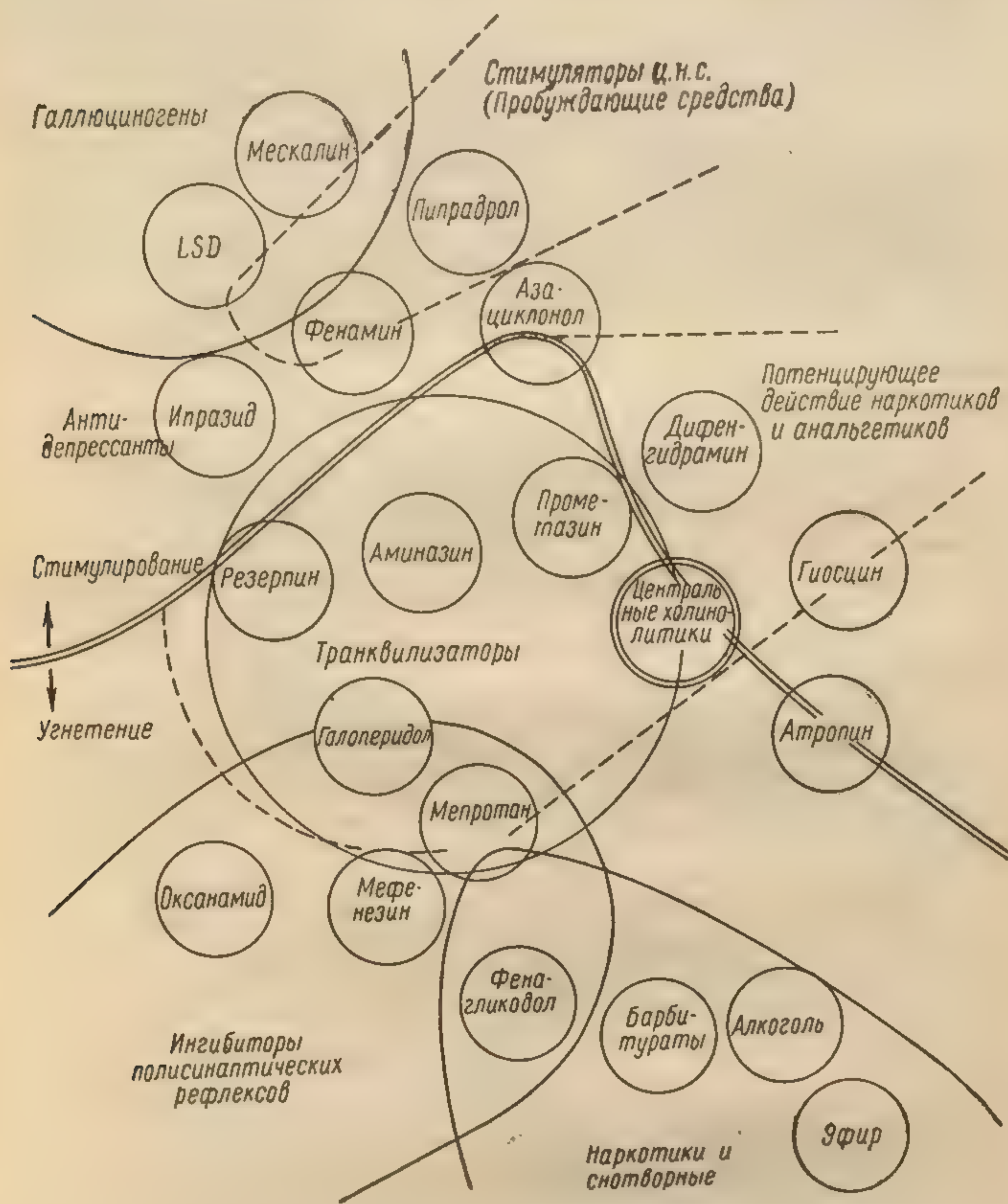


Рис. 57. Диаграммная классификация некоторых центральнодействующих (психотропных) агентов по их влиянию на Ц. Н. С.

чения этих веществ, который накоплен советскими и зарубежными исследователями по физиологическим основам фармакологических эффектов и по данным экспериментальной фармако-терапии.

Мы даем себе отчет, что как наши экспериментальные модели, так и экспериментальные модели других исследователей были не вполне совершенны и далеки от того идеала, о кото-

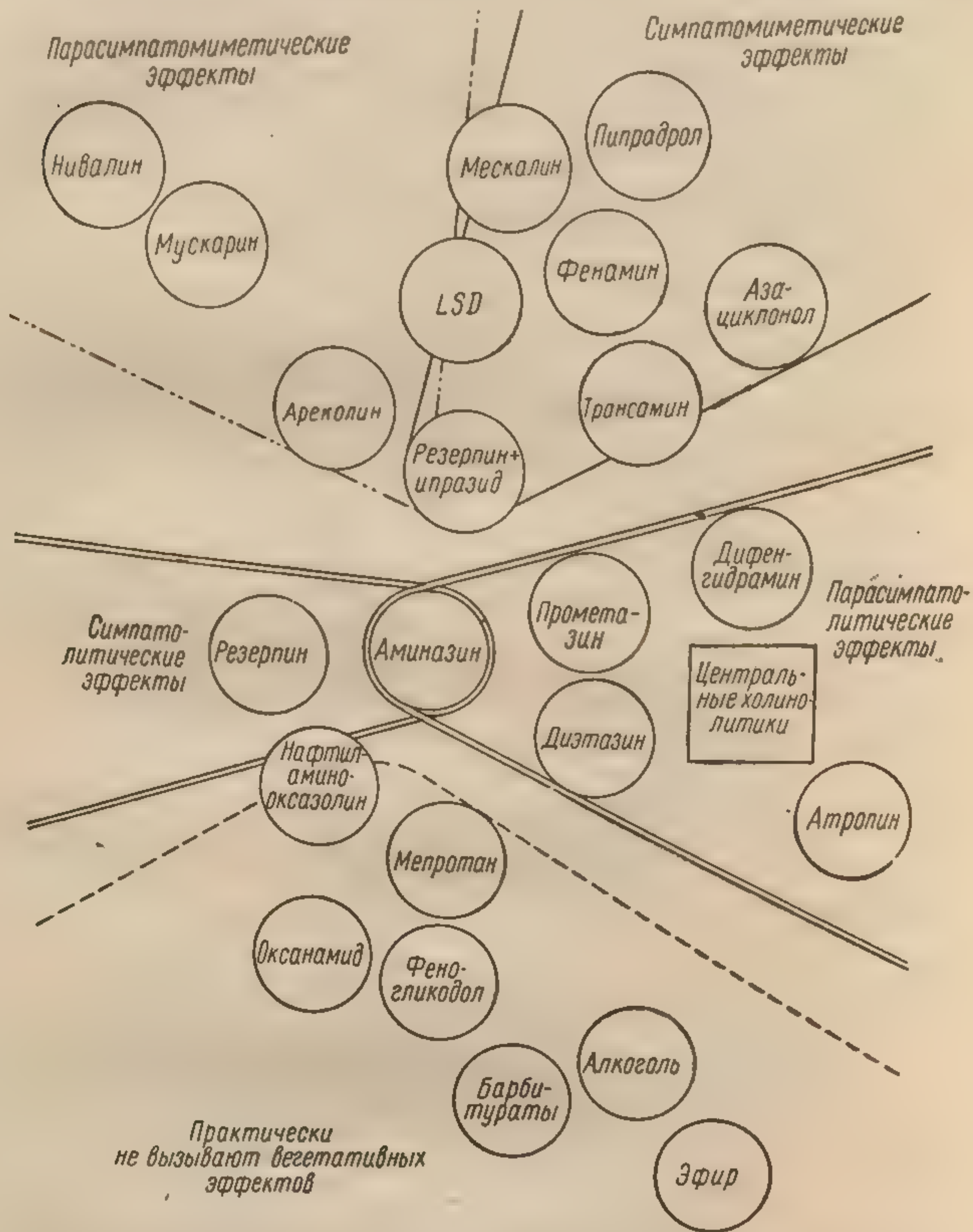


Рис. 58. Схематическое распределение центральнодействующих агентов по их влиянию на вегетативные реакции.

ром писал Н. П. Кравков: «Идеалом фармакологического эксперимента является изучение действия лекарства на организм животных, у которых можно было бы вызвать целый симпто-

(1918). Более то-
ководствовались
грубых вмешате-
лая при этом, что
агенты окажутся
то, вероятно, они
менениях в регул-
Многосторонни
тральных холин-
механизма дейст-
гических систем

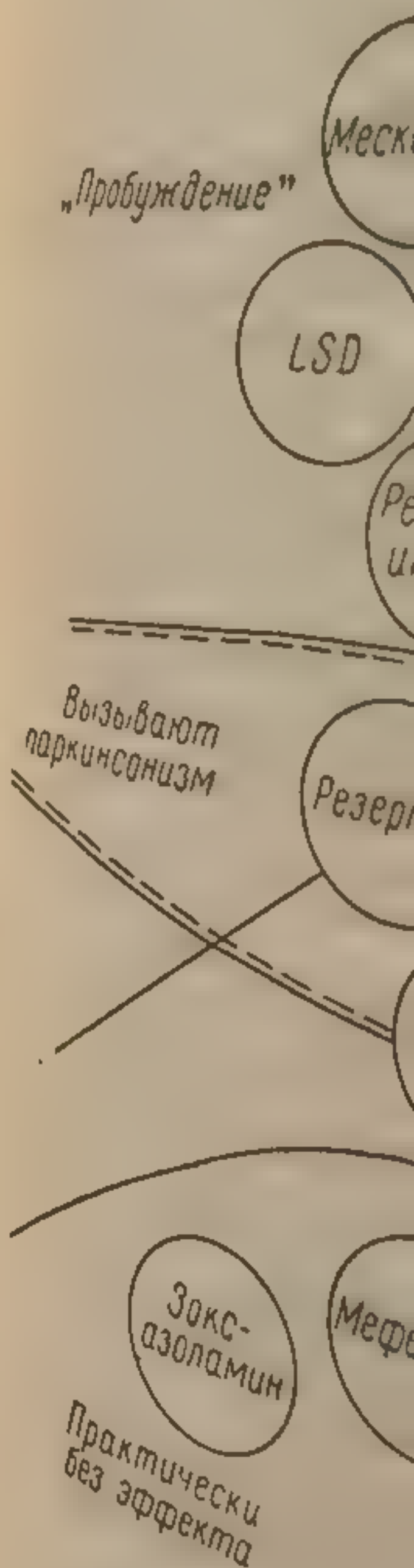


Рис. 59. Схематическое влияние на биоэлектрические процессы.

(1918). Более того, при проведении некоторых опытов мы руководствовались принципом — проверить действие веществ при грубых вмешательствах в жизнедеятельность организма, полагая при этом, что если используемые нами фармакологические агенты окажутся эффективными при таких грубых нарушениях, то, вероятно, они будут полезны и при менее выраженных изменениях в регуляторных механизмах.

Многосторонность положительного эффекта применения центральных холинолитиков объясняется природой внутреннего механизма действия испытанных веществ — блокадой холинергических систем вообще и центральных систем в частности.

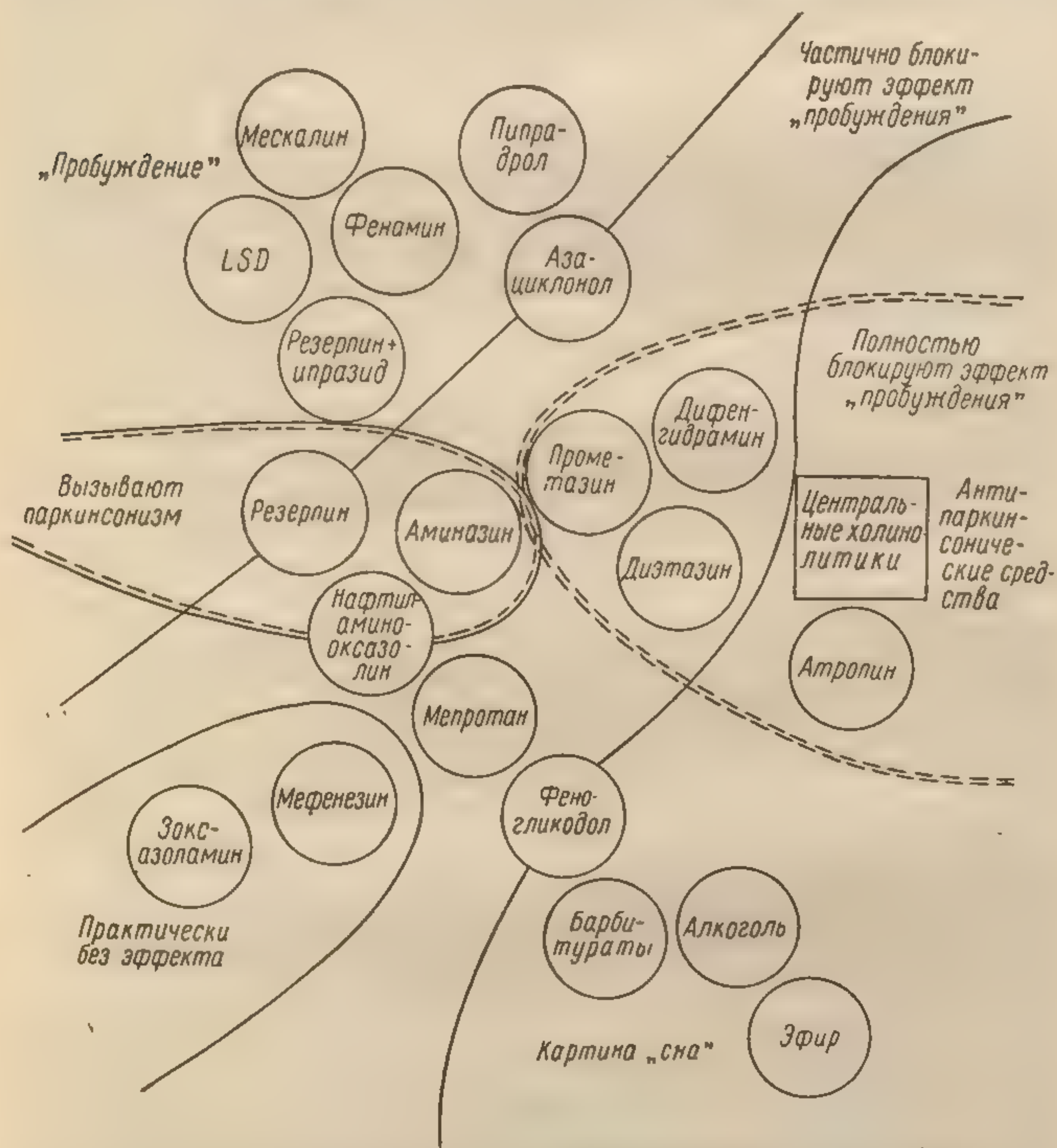


Рис. 59. Схематическое распределение центральнодействующих агентов по их влиянию на биоэлектрическую активность мозга и по отношению к паркинсоническому синдрому.

Поскольку холинергические системы являются, вероятно, наиболее распространенными на путях передачи нервных импульсов (а возможно, и наиболее универсальными по реактивности и в несинаптических образованиях), то вполне естественно, что временная обратимая блокада холинергических систем сопровождается столь многочисленными проявлениями изменений в регуляторной деятельности организма и находит отражение в разнообразных конечных эффектах.

Приведенные опыты позволили выявить не только новые стороны фармакологического действия центральных холинолитиков и тем самым несколько расширить предположения о возможностях их клинического применения, но также еще раз показали необходимость использования разнообразных методик при изучении даже одного узкого вопроса, например противосудорожной активности веществ. На этом примере еще раз убеждаемся в справедливости слов великого И. П. Павлова: «Лишь при ...слиянии фармакологии с экспериментальной терапией по всей справедливости рассеются многие терапевтические миражи; с другой стороны, исключится возможность неправильного забраковывания многих средств» (И. П. Павлов, 1900, цит. по изд. 1946).

Экспериментальное изучение влияния центральных холинолитиков на жизнедеятельность организма при различных его состояниях позволяет сделать следующие рекомендации:

1. Все препараты этого ряда (в зависимости от величины применяемой дозы) способны оказывать выраженное транквилизирующее влияние, усиливать действие снотворных, наркотиков, анальгетиков, веществ фенотиазинового ряда, угнетать ориентировочную реакцию и подавлять отрицательные эмоции, оказывать выраженный защитный эффект при нервно-болевого (травматическом шоке) и при остром отеке мозга. Действие препаратов обратимо, кумулятивный эффект отсутствует. Препараты не оказывают повреждающего действия на паренхиматозные органы (М. О. Стернин, 1961), практически не изменяют уровень АКД, умеренно снижают основной обмен, не нарушая внешнего дыхания. Все эти данные являются экспериментальным обоснованием для клинического применения центральных холинолитиков в анестезиологии.

Возможность создать путем блокады центральных холинергических синапсов определенной выраженности деафферентацию мозга и обратимую разобщенность его отделов, предохраняя тем самым последние от перенапряжения при хирургических вмешательствах, обуславливают физиологически оправданные предпосылки для применения центральных холинолитиков в хирургической практике.

2. Избавление
действия цент
их применения
нормализация
восстановле
личных сист
ности отде
лечения гиперки
ских параличей
с выраженными
различного генез
случаях могут
средств).

3. Прямое
психику боль
системы от потока
и обратное — осла
ные органы, спос
вать также прямо
нолитическое, сп
анестезирующее
применения в тер
лезнь, колиты, бра
аритмии сердца и

2. Избирательность по характеру и локализации проявления действия центральных холинолитиков определяет возможности их применения в невропатологии и психиатрии для нормализации межцентральных отношений, восстановления нарушенных взаимосвязей различных систем мозга, подавления гиперактивности отдельных центров и образований (для лечения гиперкинезов центрального происхождения, спастических параличей, неврозов, фобий, психических заболеваний с выраженными психомоторными возбуждениями, психозов различного генеза, лечения наркоманий, а в определенных случаях могут применяться в качестве антидепрессантных средств).

3. Прямое (успокаивающее) воздействие на психику больного, предохранение центральной нервной системы от потока патологических интероцептивных импульсов, и обратное — ослабление центральных влияний на эффекторные органы, способность центральных холинолитиков оказывать также прямое влияние на периферические органы (холинолитическое, спазмолитическое, антигистаминное, местно-анестезирующее действие) предопределяют полезность их применения в терапии внутренних заболеваний (язвенная болезнь, колиты, бронхиальная астма, гипертония, центрогенные аритмии сердца и т. п.).

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Клинические наблюдения являются последним, завершающим звеном в длинной цепи поисков новых лекарственных средств или поисков новых возможностей применения ранее известных фармакологических агентов. Имея дело с веществами, избирательно блокирующими передачу нервных импульсов в центральных синапсах, было естественно надеяться на возможность использования этих соединений в первую очередь в невропатологии и психиатрии. Однако результаты экспериментальных исследований позволили рекомендовать ряд центральных холинолитиков к клиническому применению не только в этих областях, но также в хирургии, акушерстве, ЛОР, терапии внутренних заболеваний.

Природа биологической активности рассматриваемой нами группы веществ (снижение уровня синаптической передачи импульсов в различных звеньях рефлекторных дуг) обуславливает получение широкого спектра фармакологических эффектов, а следовательно, и возможность назначения таких веществ по различным показаниям.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Заслуга в разработке вопросов использования центральных холинолитиков в анестезиологии целиком принадлежит советским экспериментаторам и клиницистам.

Центральные холинолитики применяются на всех этапах ведения хирургических больных. В период обследования и подготовки больного к операции назначение этих веществ способствовало успешному выполнению основной задачи этого периода: нормализации физиологических функций, улучшению общего состояния, уменьшению отрицательного влияния различных процедур и обследований на психику больного.

Эти факты
достигаются
могут иметь
вечную роль
усиливать де
шать вышесу
Р. Ю. Ильин
1953; Сакра
Банд — Салла
сенко, 1959; Г
Назначени
спазмолитина
ных, нормальн
или в сочетан
достаточной
ческому.

В качестве
№ 197/61 (Го

Больной Г., 3
дился в течение
риод потерял в
в области желу
легчало состояни
сяцев до поступ
желудка).

Учитывая кра
сонницу, сильные
операцию на нес
вводили 0,25%-н
3 дней. Больной у
сыпаясь, боли в ж
На четвертый
жения желудка.
0,5%-ного раство
чала операции. П

Благодаря
тральные х
лезны при
В качестве пр
чета, получен
института им.
ститута В. Л.
требующих не
с его стороны
ловного мозга
мозга, пневмоэ
литик метамиз
значение тольк
Препараты вво
из*

Это вытекает из фармакологических свойств центральных холинолитиков как транквилизаторов. Вещества этой группы могут уменьшать двигательную активность, снижать ориентировочную реакцию, устранять напряженность и чувство страха, усиливать действие снотворных, а в определенных дозах — улучшать высшую нервную деятельность (Якобсен, Скаруп, 1955; Р. Ю. Ильюченко, 1957; Холтен, Зонне, 1955; Холтен и Ларсен, 1955; Сакра с соавт., 1957; Бушнелль с соавт., 1958; Каллауэй, Банд — Callaway, Band, 1958; С. В. Аничков и П. П. Денисенко, 1959; П. П. Денисенко, 1958, 1960з, 1961в).

Назначением метамизила внутрь в дозах 0,0005—0,001 г или спазмолитина 0,05—0,1 г удается снизить возбудимость больных, нормализовать сон больных с помощью одного препарата или в сочетании со снотворным (в уменьшенной дозе) получать достаточной продолжительности сон, близкий к физиологическому.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни № 197/61 (Гомельская ж.-д. больница, доц. В. И. Перменов).

Больной Г., 36 лет. Переведен из терапевтического отделения, где находился в течение нескольких недель по поводу язвенной болезни. За этот период потерял в весе 12 кг из-за бессонницы, обусловленной сильными болями в области желудка. Ежедневно получал наркотики, назначение которых облегчало состояние больного лишь на короткое время (из анамнеза: за 8 месяцев до поступления в больницу оперирован по поводу прободной язвы желудка).

Учитывая крайне возбужденное состояние больного, длительную бессонницу, сильные боли и большую слабость больного, было решено отложить операцию на несколько дней и провести укрепляющую терапию. Больному вводили 0,25%-ный раствор метамизила по 1 мл 3 раза в сутки в течение 3 дней. Больной успокоился, спал после каждой инъекции по 5—6 ч не просыпаясь, боли в животе стали незначительными.

На четвертый день была проведена технически трудная операция — резекция желудка. Обезболивание было весьма хорошим за счет применения 0,5%-ного раствора метамизила по 1 мл за 40 мин до и через 1 ч после начала операции. Послеоперационное течение гладкое.

Благодаря своим транквилизирующим свойствам центральные холинолитики могут быть весьма полезны при сложных обследованиях больных. В качестве примера приведем выдержку из официального отчета, полученного нами из Ленинградского нейрохирургического института им. Поленова. Старший научный сотрудник этого института В. Л. Данскер при сложных обследованиях больных, требующих неподвижности больного, выдержки и спокойствия с его стороны (при рентгенографии желудочков и сосудов головного мозга, люмбальной пункции, пункции желудочков мозга, пневмоэнцефалографии), применил центральный холинолитик метамизил в сочетании с промедолом и амипразином. Назначение только последних двух не давало желаемого эффекта. Препараты вводили внутримышечно, в водном растворе, 1 мл

которого содержал: метамизила — 2,5 мг, промедола — 20 мг, аминазина — 10 мг (препарат «Аниден-два»).

«Комбинация препаратов была применена на больных детях с органическими поражениями головного мозга (опухоль, арахноидит, эпилепсия). Возраст больных колебался от 3 до 14 лет. Обычно применялись дозы от 1 до 2 мл внутримышечно. Препарат вызывал сноподобное состояние оглушения с резким снижением реактивности в ответ на болевое раздражение. Изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (кровеное давление, пульс) и дыхания после введения препарата не наблюдалось. Эффект наступал обычно через 12—15 мин после введения препарата, достигал максимума через 30—40 мин, что позволяло проводить все требующиеся, тягостные для больных обследования».

Основные задачи, которые должны разрешаться при современном наркозе, могут быть сведены к пяти основным пунктам: 1) торможение психического состояния (восприятия больным всего, что связано с непосредственной подготовкой к операции); 2) блокада болевых импульсов, 3) предупреждение патологических реакций организма, 4) поддержание нормального обмена, в первую очередь газообмена и гемодинамики, 5) создание оптимальных условий для операции, главным образом за счет расслабления мускулатуры (В. М. Виноградов и П. К. Дьяченко, 1961; В. А. Голигорский, Ф. Н. Казанцев, Г. А. Максимова, 1961; П. К. Дьяченко и В. М. Виноградов, 1962).

Для торможения психического восприятия у больного в период, предшествующий операции и во время самой операции, предложено большое количество транквилизаторов, из которых наиболее широкое применение получили аминазин и его заменители. Однако аминазин, как известно, оказывает неблагоприятное влияние на гемодинамику и паренхиматозные органы (печень), угнетает механизм приспособительных реакций организма, что препятствует проявлению эффекта вазопрессорных и противошоковых средств.

Центральные холинолитики, в частности метамизил, по своим атарактическим свойствам мало уступают другим транквилизаторам, но в противоположность аминазину способны повышать сопротивляемость организма к «хирургической агрессии» и не препятствуют проявлению действия вазопрессорных и противошоковых средств. Широкое применение метамизила в предоперационный период показало, что препарат устраняет чувство страха и беспокойства, напряженности перед операцией и т. п. (А. М. Бакман, 1962; О. К. Маслов, 1952; Г. А. Ливанов, 1962; Ю. М. Пратусевич и Ф. Ф. Маломуж, 1962; Э. Д. Костин, 1962, и др.).

В клинике факультетской хирургии I ЛМИ (зав. проф. В. И. Колесов) Г. А. Ливанов (1962) провел специальные наблюдения более чем на 300 больных, сравнивая выраженность вегетативных реакций (уровень артериального давления и частота пульса) у больных в период их появления в операцион-

ной. Оказалось, что ни пульс, ни кровяное давление у больных, получивших перед этим 0,25%-ный раствор метамизила (1 мл), не изменялись так резко, как это имело место у больных, не получивших метамизила. Так, например, пульс у больных контрольной группы в момент появления в операционной повышался с 85 до 125 ударов в минуту, тогда как у лиц, получивших метамизил, повышение частоты пульса составляло всего лишь около 5 ударов в минуту (с 85 до 90).

О выраженном транквилизирующем действии метамизила может свидетельствовать такой пример из работы Г. А. Ливанова:

Больная О., 48 лет (ист. бол. № 17/563), находилась в клинике по поводу рака правой молочной железы. Вечером, накануне операции (предстояла радикальная мастэктомия), больной был дан внутрь люминал 0,1; внутримышечно введен димедрол 1%-ный — 2 мл. Утром, за 3 ч до операции, назначили 0,1 люминала; за 2 ч до операции — 2 мл 1%-ного димедрола.

Примерно за час до операции у больной возникла истерическая реакция, которая сопровождалась судорожными сокращениями мышц брюшного пресса в момент дыхательных экскурсий. Эти явления ослабевали, если внимание больной удавалось чем-либо отвлечь, заставляя ее глубоко дышать. Подкожно был введен 0,25%-ный метамизил, — 1 мл. Через 15—20 мин после инъекции больная успокоилась, дыхание стало ровным, судорожные сокращения мышц брюшного пресса прекратились. Успокоившаяся больная в дремотном состоянии доставлена в операционную. Период наркоза и операции протекал спокойно, послеоперационный период прошел без осложнений.

По данным Г. А. Ливанова (1963), центральные холинолитики в дозах, обеспечивающих устранение страха и напряженности, не оказывали сколько-нибудь существенного влияния на системы дыхания и кровообращения и не вызывали нежелательных побочных эффектов.

При непосредственной преднаркозной медикаментозной подготовке препараты центрального холинолитического действия были применены у 272 больных, из них в 37 случаях употребляли препарат центрального, преимущественно Н-холинолитического действия — спазмолитин (0,5 мг/кг), и в 235 — препарат центрального М-холинолитического действия — метамизил (0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг); 54 больных (из 235) получали метамизил в сочетании с аминазином в дозе 0,1 мг/кг (т. е. в 10—20 раз меньшей, чем применяемая обычно). Помимо указанных препаратов, больным назначали медикаменты по схемам, принятым в клинике (на ночь — люминал 50—100 мг; за 2 ч — димедрол 20—40 мг или пипольфен 25 мг, редко 50 мг — всегда внутрь; за 30 мин до наркоза — метацин 0,4—0,6 мг или атропин в той же дозе и промедол 10—20 мг).

Как правило, через 20—25 мин после инъекции метамизила больные становились спокойнее. Волнение, если оно имело место, заметно ослабевало или прекращалось, больные нередко начинали дремать (особенно после введения метамизила в сочетании с аминазином).

Было отмечено, что метамизил значительно превосходит по транквилизирующему действию дифацил. Оптимальной для метамизила является доза 0,1 мг/кг; добавление к метамизилу аминазина в дозе, не оказывающей заметного эффекта при введении в чистом виде, усиливает седативное действие премедикации.

Больные, получавшие в премедикации метамизил, как правило, перед началом наркоза и операции даже на операционном столе были спокойны, нередко сонливы (в отличие от больных, не получавших метамизил в премедикации), показатели гемодинамики у этой группы больных не имели изменений, характерных для эмоционального напряжения. У 36 больных, получавших метамизил в премедикации, содержание сахара в крови в операционной до начала наркоза практически не отличалось от исходного, в то время как в контроле у 5 из 20 больных, не получавших метамизил в премедикации, отмечено резкое увеличение содержания сахара в крови перед началом наркоза в операционной.

Количество гексенала, необходимое для проведения вводного наркоза на фоне премедикации с метамизилом, было на 15—20% меньше, чем в контрольной группе.

Снижение потребной дозы гексенала при вводном наркозе Г. А. Ливанов объясняет тем, что вводный наркоз после премедикации с метамизилом проходит на более спокойном эмоциональном фоне.

Премедикация с препаратами центрального холинолитического действия не увеличивает время, необходимое для восстановления сознания больного после прекращения поступления наркотического вещества. Так, при проведении автоматического эфирного наркоза по методу Ю. Н. Шанина, восстановление сознания у больных наступает обычно через 5—10 мин после отключения эфирницы. В такие же сроки восстанавливается сознание у больных и при прекращении наркоза, продолжавшегося 60 мин, т. е. на высоте действия метамизила.

В. И. Парменовым (1963) центральный холинолитик метамизил (0,5—1%-ный) был применен у 162 больных в дозе 1 мл за 25—30 мин до операции (иногда через 1,5—2 ч во время продолжительной операции метамизил вводили повторно 0,5—1 мл).

Через 5—15 мин после введения метамизила в указанных дозах у 146 из 162 человек наступило чувство общего успокоения, отрешенности, приятное ощущение безопасности, нежелание двигаться и думать. Наблюдалось расслабление мускулатуры тела. В дальнейшем у 132 больных развилось выраженное дремотное состояние и сон, что значительно облегчило производство операций под местным обезболиванием. Только у 14 из 162 человек не отмечено никакого эффекта при введении метамизила.

Назван
оказывает
М. О. Сте
Метам
диканна на
ния, а введ
длин в виде
и 10—20 м
больных доз
Эффект
случая 3—5
Клиниче
щим образом
3—4 мин неко
ное головокру
и появлением
становилась н
кала афазия.
тривенно зрач
ление не прете
Наш сравн
зила для прем
дозах его не
паратами: голо
нием больших
стом виде опти
транквилизиру
зила вместе с
(промедол — 20
25%-ный — 5,0
в легкий сон б
новения афазии
состоянии, легк
рефлексы не угн
Исключительно
являет в отноше
метамизила вме
ный эффект — б
вичные, глоточн
у некоторых
почти полностью
Такой выраж
ясняется тем, чт
формы, а метам
формации средн
ствия двух веще
логическая пере

Наш собственный опыт применения метамизила в клинике охватывает более 230 наблюдений (П. П. Денисенко и М. О. Стернин, 1961; М. О. Стернин и П. П. Денисенко, 1963).

Метамизил применялся нами, главным образом, для премедикации наркоза. Вначале использовали подкожный путь введения, а впоследствии перешли на внутривенный. Препарат вводили в виде 1%-ного раствора в дозе 5—10 мг внутривенно и 10—20 мг подкожно. Следует признать, что для большинства больных доза в 5—10 мг является оптимальной.

Эффект от внутривенного введения метамизила проявляется спустя 3—5 мин и держится несколько часов.

Клинически действие метамизила проявлялось следующим образом: если препарат вводился внутривенно, то спустя 3—4 мин некоторые больные начинали отмечать кратковременное головокружение, которое сменялось полусонным состоянием и появлением безразличия к окружающей обстановке. Речь становилась невнятной, а спустя еще 1—2 мин иногда возникала афазия. После применения метамизила в дозе 10 мг внутривенно зрачок слегка расширялся, пульс и артериальное давление не претерпевали заметных изменений.

Наш сравнительно небольшой опыт применения метамизила для премедикации убедил нас в том, что в указанных дозах его не следует применять вне комбинации с другими препаратами: головокружение и афазия, возникающие под влиянием больших доз метамизила, неприятны для больных. В чистом виде оптимальные дозы — 1—2 мг. Более благоприятный транквилизирующий эффект получается при введении метамизила вместе с димедролом, промедолом и сульфатом магния (промедол — 20 мг, димедрол — 60 мг и сульфат магния 25%-ный — 5,0 мл). В этих случаях больные погружаются в легкий сон быстро, без чувства головокружения и до возникновения афазии, не ощущая ее. Больных, находящихся в таком состоянии, легко разбудить. Роговичные, глоточный и кашлевой рефлекс не угнетены.

Исключительно выраженный синергизм метамизил проявляет в отношении аминазина. Введение внутривенно 5—10 мг метамизила вместе с 20—25 мг аминазина вызывало выраженный эффект — больные впадали в глубокий сон. При этом роговичные, глоточный и кашлевой рефлекс заметно ослаблялись. У некоторых больных роговичные рефлекс притуплялись почти полностью.

Такой выраженный синергизм метамизила и аминазина объясняется тем, что аминазин блокирует адренореактивные системы, а метамизил — холинореактивные системы ретикулярной формации среднего мозга. В результате комбинированного действия двух веществ получается почти полная блокада — «физиологическая перерезка» — в области восходящей активирующей

системы ретикулярной формации. Это ведет к деафферентации коры и глубокому ее торможению.

Введение в наркоз больного, находящегося в таком состоянии, осуществляется очень легко — при помощи минимальных доз наркотика. Доза наркотических веществ для индукции и поддержания наркоза уменьшается в среднем на 50%.

Блокада метамизилом афферентных импульсов на уровне ретикулярной формации (П. П. Денисенко, 1961б) лежит в основе противошокового действия этого препарата.

Больные, получавшие метамизил за 20—30 мин до операции, как правило, переносили даже тяжелые многочасовые оперативные вмешательства без серьезных гемодинамических нарушений.

Весьма серьезным достоинством метамизила является то, что его можно использовать для нейроплегии (в противоположность аминазину) у больных с нарушенной функцией печени. Метамизил не вызывал гипотензии, столь опасной для этой группы больных и легко возникающей при введении им аминазина. Кроме того, как показал Л. В. Сутягин, метамизил не вызывал морфологических изменений в печени даже при длительном введении его в организм.

Л. В. Сутягин вводил ежедневно метамизил по 5 мг/кг кроликам и морским свинкам внутрибрюшинно в течение 3 недель. Затем животные были забиты воздушной эмболией. Гистологическое исследование печени, почек и сердца (окраска гематоксилином—эозином) не выявило никаких патологических изменений этих органов (гистологические препараты консультировал канд. мед. наук Н. Н. Власов).

Премедикация с центральными холинолитиками не задерживает темп восстановления кашлевого рефлекса и самостоятельного дыхания.

В ряде случаев наблюдается более выраженная, чем обычно, ретроградная амнезия, что является весьма полезным при проведении наркоза в стадии анальгезии.

Представленные наблюдения свидетельствуют о целесообразности применения в премедикации центральных холинолитиков, особенно М-холинолитического действия, для снятия у больных чувства страха и напряжения, а также для более легкого введения в наркоз.

Одной из важнейших проблем в практической анестезиологии, как известно, является проблема искусственной арефлексии. Под этим подразумевается уменьшение рефлекторных изменений в деятельности организма и в первую очередь уменьшение вегетативных и эндокринных рефлекторных реакций, возникающих в ответ на хирургическую «агрессию». В настоящее время для уменьшения рефлекторных влияний на дыхательную, сердечно-сосудистую и другие системы организма,

для этого
применяют
атропин
Конечный эффект
их влиянием
ключением
счет блокиро
Защитное дей
яний в таких
фекторным ср
этом почти не
меняется, а са
тически не защ
импульсации.

Изменения
центральной не
под влиянием
поступающих в
иногда 4—6 ч),
быть столь зна
вить равновесие
ской «агрессии»
этого, является
ических веществ
щиты централь
влияния.

Современные
зволяют анестез
вия для проведе
человеке. С пом
тов достигается
тельности органи
вегетативной и
приятному течен
даже после т
возникают т
природы, типа с
достаточности и

Одной из при
ложений, на на
ление во время
адапционно-тро
нарушения чаще
ментозное возде
этого сложного
наптические сист
новых производ

для более полного расслабления мускулатуры анестезиологи применяют большое количество фармакологических агентов — атропиноподобных, ганглиоблокаторов и миорелаксантов и т. д. Конечный эффект при употреблении этих веществ обусловлен их влиянием на эффекторное звено рефлекторной дуги (за исключением центральных миорелаксантов) главным образом за счет блокирования холинореактивных синаптических систем. Защитное действие веществ в смысле уменьшения нервных влияний в таких случаях наиболее выражено по отношению к эффекторным органам. Поток же афферентной импульсации при этом почти не уменьшается, центральное звено рефлексов мало меняется, а сама центральная нервная система остается практически не защищенной от патологической центростремительной импульсации.

Изменения в функциональном состоянии различных отделов центральной нервной системы и всей ее в целом, возникающие под влиянием потока патологических афферентных импульсов, поступающих в ц. н. с. в течение операции (продолжающейся иногда 4—6 ч), по своему характеру и выраженности могут быть столь значительными, что организм не сможет восстановить равновесие, из которого его вывели во время хирургической «агрессии». В силу этого, вернее, для предупреждения этого, является вполне оправданным применение фармакологических веществ для *блокады афферентных импульсов* и защиты центральной нервной системы от их болезнетворного влияния.

Современные фармакологические и технические средства позволяют анестезиологу создать наиболее благоприятные условия для проведения самых сложных хирургических операций на человеке. С помощью вводимых извне фармакологических агентов достигается различной глубины снижение рефлекторной деятельности организма, уменьшение ответных реакций со стороны вегетативной и эндокринной систем, что и способствует благоприятному течению операции. Однако хорошо известно, что даже после таких «ровных» операций нередко возникают тяжелые осложнения, чаще центрального происхождения, типа сердечно-сосудистой слабости, дыхательной недостаточности и т. д.

Одной из причин, способствующих возникновению таких осложнений, на наш взгляд, является частичное или полное выведение во время операции из состояния равновесия механизмов адаптационно-трофических приспособительных реакций. Такие нарушения чаще всего возможны в тех случаях, когда медикаментозное воздействие направлено на какое-либо одно звено этого сложного механизма, например на адренореактивные синаптические системы при применении больших доз фенотиазиновых производных (аминазина), или же когда в ходе операции

регуляторные центры центральной нервной системы недостаточно защищены от рефлекторных воздействий, например при проведении наркоза на уровне анальгезии.

Численное преобладание в организме холинореактивных синаптических систем над адренореактивными и характер конечного эффекта, вызываемого нервными импульсами, проходящими через эти системы, позволяют полагать, что холинергические синаптические системы служат в основном для проведения нервных импульсов в различных звеньях рефлекторных дуг, а адренергические системы принимают участие, главным образом, в осуществлении адаптационно-трофических реакций.

«Применение больших доз нейроплегических препаратов противоречит основной идее современных видов обезболивания,— писал еще в 1958 г. основоположник советской анестезиологической школы профессор П. А. Куприянов,— направленной регуляции основных физиологических функций во время операции».

Исходя из этого положения, будет физиологически оправданным и практически целесообразным при проведении медикаментозной подготовки к операции, а также в ходе ее главное воздействие направлять на блокаду холинореактивных систем организма при максимальном щажении адренореактивных систем, так чтобы была сохранена их чувствительность к вводимым извне препаратам и сохранена способность организма к осуществлению приспособительных реакций (П. Н. Напалков, Э. Д. Костин и Н. А. Дольников, 1961; Ю. С. Гилевич, 1958, 1959; П. П. Денисенко, 1961).

Включение центральных холинолитиков в состав средств премедикаментозной подготовки больных к операции обуславливало не только атарактический эффект, но позволяло более легко проводить вводный наркоз. Согласно отзывам клиницистов, при назначении метамизила перед операцией расход тиопентала натрия постоянно был меньшим, достаточная глубина наркоза достигалась быстрее при любом виде последнего, общий расход эфира был на 25—50% меньше обычного. После предварительного введения 1 мл 0,25%-ного или 0,5%-ного раствора метамизила операции под закисью азота проходили при соотношении 4:1 (кислород:закись азота), тогда как в обычных случаях это практически невозможно и операции проводятся при соотношении кислород:закись азота как 1:3 (П. П. Денисенко и М. О. Стернин, 1961; П. Н. Напалков, Э. Д. Костин, Н. А. Дольников, 1961; А. М. Бакман, 1962; Э. Д. Костин, 1962; Е. И. Вольперт и А. И. Селивра, 1962; Г. А. Ливанов, 1963, и др.).

Как известно, выполнение оперативных вмешательств под наркозом в стадии анальгезии сопровождается реакциями вегетативной нервной системы на травму, что приводит к наруше-

нию функций ряда важнейших систем организма, хотя явления шока возникают не всегда.

Опыт применения *метамизила в хирургии* показал, что препарат *повышает устойчивость организма к травме* и даже такие тяжелые и травматичные операции, как остеосинтез бедра, панкреатомия, резекция легких, резекция крупных суставов и т. п., ни разу не сопровождались шокowymi реакциями (П. П. Денисенко и М. О. Стернин, 1961; М. О. Стернин, 1962; А. М. Бакман, 1962; Э. Д. Костин, 1962, и др.).

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни больного С. З. (ист. бол. № 1310 от 29 марта 1961 г.):

Показатели гемодинамики были весьма хорошие на протяжении всей операции удаления верхней доли и V сегмента левого легкого. После наркоза больной был активен, разговаривал. Показатели оксигеметрии, пульса, артериального давления, дыхания были вполне удовлетворительные для такого оперативного вмешательства.

Спирометабологические исследования выявили фазность действия центральных холинолитиков на внешнее дыхание и основной обмен (М. С. Чернин, Я. А. Рудаев, П. П. Денисенко, 1961), что является важным для начала проведения наркоза, поскольку считается, что начинать обезболивание целесообразно в условиях сниженного основного обмена.

Используя центральные холинолитики в составе премедикации у 321 больного, из которых 136 больных были в возрасте старше 50 лет, М. С. Чернин и Т. Д. Доценко (1963) пришли к заключению о необходимости (возможности и полезности) применения центральных холинолитиков в составе премедикаций у пожилых больных с органическими изменениями сердечно-сосудистой системы.

Известно, что такие больные отличаются особой чувствительностью даже к кратковременной гипоксии. Поэтому время обезболивания (наркоза) необходимо сводить к минимуму, использовать малотоксические фармакологические агенты (Ларенг — Lareng, 1955, и др.). Препараты фенотиазинового ряда наряду со снижением основного обмена вызывают стойкое и длительное угнетение ц. н. с., приводят к плохой управляемости наркозом.

По данным М. С. Чернина и Г. Д. Доценко (1963), центральные холинолитики в сочетании с небольшими дозами анальгетиков, наркотиков (снотворных) и нейроплегиков дают у пожилых лиц выраженный транквилизирующий эффект при употреблении всех ингредиентов в значительно уменьшенных дозах.

Как мы уже упомянули ранее, центральные холинолитики, в частности метамизил, снижают реактивность организма на «хирургическую агрессию», но не вызывают неблагоприятных изменений в гемодинамике и дыхании, выделительной системе

и т. д., что позволяет проводить операции при любом виде обезболивания (А. Н. Дольников, Э. П. Костин, П. П. Денисенко, 1961; М. С. Чернин, Я. А. Рудаев, П. П. Денисенко, 1961; Ю. М. Пратусевич, Ф. Ф. Маломуж, 1962; В. И. Парменов, 1963; Е. И. Вольперт и А. И. Селивра, 1962).

По наблюдениям Е. И. Вольперта и А. М. Селивры (1962), проведенным на 121 больном, предварительное подкожное введение 0,5—1 мл 1—1,5%-ного раствора метамизила в одном шприце с пантопоном за 20—40 мин до операции создавало весьма благоприятные условия для операций под местным обезболиванием. Вот что пишут эти авторы: «Во время операций, производимых под местным обезболиванием, эти больные спали или дремали. Некоторые из них периодически пробуждались на короткие промежутки времени в травматические этапы операции. В послеоперационном периоде у них наблюдался длительный глубокий сон от 4 до 8 ч, а после пробуждения — четко выраженная ретроградная амнезия. Часть больных не верила, что им уже была произведена операция, многие выражали большое удовлетворение проведенной премедикацией. Хорошо известный хирургам седативный эффект от применения нейроплегических средств при использовании метамизила был выражен значительно ярче».

В. И. Парменов (1963) сообщил об успешном проведении под местной анестезией по Вишневскому с введением 1 мл 0,5%-ного раствора метамизила (струмэктомия при тиреотоксическом зобе; резекции, экстирпации и реконструктивные операции на желудке; камни почек и мочеточников; большие пионефрозы, опухоли почек, холецистэктомия с мукоклазом и дренированием холедоха).

В качестве примера приводим три кратких выписки из историй болезни.

Больная Т., 51 года. Больна несколько лет. Левосторонний пионефроз, занимающий всю левую половину живота. Поступила в очень тяжелом состоянии. Первый момент операции — опорожнение 5 л гноя. Через 2 месяца нефрэктомия под местным обезболиванием с введением внутримышечно за 40 мин до операции 1 мл 0,25%-ного метамизила с 1 мл 2%-ного промедола и 1 мл 0,1%-ного атропина. Через 1 ч после начала операции введен еще 1 мл метамизила.

Технически исключительно трудная операция (сплошные сращения с диафрагмой, кишечником и пр.) прошла при идеальном обезболивании. Больная находилась все время операции (2 ч 30 мин) в дремотном состоянии. Ни разу не пожаловалась на боли, не двигалась, не пыталась изменить положение на операционном столе. Кровяное давление в пределах 110—120 мм рт. ст., пульс в самые травматичные моменты учащался до 96 в 1 мин, чаще в пределах 80—82.

Больная 62 лет. Поступила в тяжелом состоянии тиреотоксикоза с большим базедовым зобом с непрекращающимся тремором и с выраженной картиной мерцательной аритмии и сердечной недостаточности. Готовилась в отделении к операции в течение 2 месяцев. Произведена технически очень трудная (зоб спускался за грудину до угла Людовика) субтотальная струм-

эктомия, которая прошла исключительно гладко. Больная в течение 1,5-часовой операции под местной анестезией с добавлением 0,25%-ного метамизила 1 мл ни разу не пожаловалась на боли, не изменила положения на операционном столе. Кровяное давление колебалось в пределах 110—130 мм рт. ст. Послеоперационное течение также совершенно гладкое.

Больная М., 59 лет. Оперирована по поводу огромной зазрюшинной опухоли (вес удаленной опухоли 8 кг 600 г), на протяжении 20 лет она оперируется по этому поводу в 3-й раз. Метамизил вместе с промедолом вводился дважды (за 40 мин до операции и через 1,5 ч после начала операции). Операция длилась 3 ч под местным обезболиванием. Больная все время в состоянии дремоты. Кровяное давление 110—120 мм (систолическое), пульс 90—100 ударов в 1 мин, удовлетворительного наполнения.

По данным Э. Д. Костина (1962), в клинике хирургических болезней ЛСГМИ (зав.—засл. деят. науки проф. П. Н. Напалков) центральный холинолитик метамизил был применен в сочетании с местным новокаиновым обезболиванием, перидуральным обезболиванием кспкаином, бенкаином и дикаином, интубационным тиопенталэфирным наркозом с миорелаксантами у 275 больных при выполнении различных операций на органах грудной и брюшной полостей. Автор отмечает, что после применения метамизила в дозе 0,1—0,2 мг/кг (дробные введения) наступал выраженный транквилизирующий эффект, расширение бронхов, резкое увеличение интенсивности и длительности действия аминазина, морфина, промедола и наркотиков, что позволяло значительно уменьшить количество этих веществ при обеспечении хорошего противошокового эффекта у тяжелых и пожилых больных при выполнении особо травматичных операций. Кроме того, автор отмечает, что при таком комбинированном обезболивании имело место снижение обменных процессов. Применение ганглиолитиков (гексоний 10—40 мг, пентамин 40—80 мг, квателерон 20—60 мг) сопровождалось плавно наступающей и устойчивой гипотонией.

Благодаря относительно низкой токсичности и выраженному транквилизирующему эффекту центральные холинолитики, в частности метамизил, нашли применение при лороперациях и в акушерско-гинекологической практике. Так, Г. Н. Сперанским и Ю. М. Пратусевичем (1961) было установлено, что назначение амизила (внутрь в дозах 0,005—0,02 мг/кг) за несколько минут перед операцией тонзиллэктомии устраняло у детей 10—15 лет чувство страха, синдром тревожного напряжения и беспокойства, способствовало лучшему обезболиванию и, следовательно, проведению операции. Наши наблюдения над 60 детьми такого же возраста (Ю. М. Пратусевич, Ф. Ф. Маломуж, П. П. Денисенко, 1961) показали, что метамизил в дозах 0,005—0,02 мг/кг оказывал сильное центральное действие. Это позволило перейти к клиническому испытанию смеси «Анидена-два» (20 мг промедола, 10 мг аминазина и 2,5 мг метамизила) при тимпанопластике под местным обезболиванием (2%-ный раствор новокаина 10 мг, 3—5%-ный раствор кокаина).

Наблюдения над 40 больными 9—15 лет, которым был применен «Аниден-два», показали, что при очень высоком транквилизирующем эффекте, наступавшем после введения смеси, показатели гемодинамики были удовлетворительными, самочувствие детей после операции — хорошее. Никаких осложнений отмечено не было.

Применение электрофизиологического метода (регистрация изменений коэффициента синхронизации и мощности реактивных потенциалов) для оценки действия препарата «Аниден-два» (блокады адрено- и холинергических структур афферентной системы), проведенное в 150 случаях, позволило уточнить дозы препарата для детей различного возраста (Ю. М. Пратуевич, 1963). Перед многочасовой операцией «Аниден-два» вводится внутримышечно в количестве:

	м.г
Детям 4 лет	0,3
» 5—6 лет	0,5
» 7—8 »	0,75
» 9—14 »	1
» 15—16 »	1,2

Допускается повторное введение препарата во время операции. Главное лечебно-профилактическое управление МЗ РСФСР утвердило инструкцию по употреблению в лечебной практике «Аниден-два» в таких дозах при радикальных лороперациях у детей.

В отделении детского возраста Гос. НИИ уха, горла, носа МЗ РСФСР доцент Ф. Ф. Маломуж (1963) провел 162 лороперации у детей 3—15 лет под местной анестезией с премедикацией препаратом «Аниден-два».

По данным этого автора, в 92% из 162 случаев одновременная блокада холин- и адренергических систем мозга обусловила полное устранение чувства страха перед операцией, устранение симптомов тревожного напряжения и беспокойства. При сочетании «Аниден-два» и местной анестезии сознание у детей было сохранено, хотя они и находились в состоянии легкой дремоты, сонливости. Препарат предупреждал развитие вегетативных реакций на оперативное вмешательство, никаких осложнений не было отмечено.

Ввиду простоты применения, отсутствия осложнений и хорошей эффективности обезболивания автор рекомендует для практического применения при лороперациях под местной анестезией проводить премедикацию препаратом «Аниден-два».

О. В. Рукавишников (1963) из Свердловского НИИ травматологии и ортопедии также рекомендует метамизил (0,03—0,05 мг/кг) при уменьшенных на 30—50% дозах аминазина и промедола для создания благоприятного транквилизирующего и анальгетического эффекта при проведении различных операций

(у детей 4—15 лет) на шею, лицо, в полость рта, а также при экстренных операциях (лапаротомия, открытая репозиция отломков костей конечностей, трепанация черепа и др.).

В силу недостаточно выраженного периферического атропиноподобного действия метамизила автор для устранения саливации и пр. вводил дополнительно атропин.

Вопрос о выборе обезболивания в акушерско-гинекологической практике продолжает оставаться актуальным и по настоящее время (Куллхед, Лофстром — Cullhed, Lofstrom, 1961; А. Г. Гусейнов, 1962, и др.). Особенности фармакологического действия центральных холинолитиков позволяют предполагать о целесообразности применения их при обезболивании родов и других акушерских и гинекологических операциях. В литературе появились первые сообщения о благоприятном эффекте назначения таких веществ в акушерской практике. Так, Албанис (Albanese, 1958) на 36 роженицах испытывал бенактизин (амизил). Препарат давали по 1 мг каждые 4 ч. Женщины, находившиеся до этого в возбужденном состоянии, спокойно переносили родовые боли. Изучение влияния бенактизина на психику рожениц, динамику родов и состояние плода показало, что применение этого вещества дает благоприятные результаты. По данным В. В. Агнисенко (Ин-т акушерства и гинекологии АМН СССР, официальный отчет), применение метамизила и «Анидена-два» для обезбоживания родов обеспечивало хороший анальгетический и седативный эффект на протяжении 3,5 ч. У всех женщин отмечалась сонливость, однако сознание полностью сохранялось. Назначение «Анидена-два» в период раскрытия шейки матки не вызывало ослабления родовой деятельности.

По данным М. С. Чернина (1963), полученным в 98 случаях оперативных вмешательств по поводу новообразований женской половой сферы и в 12 случаях кесарева сечения, применение центральных холинолитиков (метамизил, метилдифацил), а также препаратов «Аниден-один» и «Аниден-два» позволило иметь достаточной степени обезбоживания при уменьшении в 1½—2 раза расхода наркотических веществ, анальгетиков, нейролитиков.

Спирометаболографические исследования выявили, что под влиянием центральных холинолитиков потребление кислорода снижалось на 10—15% при одновременном снижении основного обмена.

Особенно эффективным оказалось применение метамизила при производстве операций кесарева сечения, когда с целью борьбы с внутриутробной асфиксией плода необходимо максимально уменьшить количество наркотических веществ. Во всех наблюдениях новорожденные были достаточно активные, без признаков асфиксии.

О благоприятных результатах применения при родах таких центральных холинолитиков, как тропацин, апрофен, сообщили М. Рембези (1959), Н. С. Бакшеев, Ю. Ю. Бобик (1960) и др. На основании наблюдений у 155 больных, которым перед гинекологическими операциями в составе премедикации применяли метамизил и другие центральнодействующие агенты, К. П. Мергольд (1963) пришел к выводу, что включение метамизила в состав премедикации позволяет обходиться без аминазина, дает более редкие случаи снижения артериального давления при тренделенбургском положении больной, в 85% случаев исключает стадию возбуждения в начале кислородно-эфирного наркоза.

Приведенные данные различных авторов показывают, таким образом, целесообразность применения центральных холинолитиков не только в предоперационный период, но и во время самой операции.

Однако этими двумя периодами не ограничивается лечение хирургического больного; имеется еще третий, не менее ответственный и важный — послеоперационный период лечения больного.

Основные усилия анестезиолога в ближайшем послеоперационном периоде, как известно, направлены на поддержание на оптимальном уровне легочной вентиляции, баланса крови и жидкостей, баланса электролитов, нормальной деятельности сердечно-сосудистой системы.

Центральные холинолитики, как показали наши исследования, а также работы других авторов (П. П. Денисенко, М. С. Чернин и Я. А. Рудаев, 1962; Н. А. Дольников, Э. Д. Костин и П. П. Денисенко, 1961; Н. А. Дольников, 1962; Г. А. Ливанов, 1962, и др.), не только не ухудшают, а могут даже улучшить эти показатели.

Боль как постоянный фактор послеоперационного периода вызывает повышение энергетических затрат, главным образом за счет мышечного напряжения, приводит к ограничению дыхательных экскурсий, оказывает повреждающее влияние на Ц. Н. С. с соответствующими гормональными и вегетативными сдвигами. Ни морфин, ни промедол в терапевтических дозах в большинстве случаев не могут обеспечить продолжительную эффективную анальгезию: морфин — в силу выраженного угнетающего влияния на дыхание и кашлевой рефлекс, а также из-за сильного седативного действия, маскирующего нередко начинающееся осложнение; промедол — в силу недостаточно глубокого влияния на эмоциональный компонент боли; оба препарата — в силу недостаточной продолжительности анальгетического эффекта (Грюнталь — Grunthal, 1953; Массон — Masson, 1956; Наполитано, Лонго — Napolitano, Longo, 1957; Е. Е. Батрак с соавт., 1962). Все это обуславливает продолжение поисков но-

[illegible]

Так, в Киевском институте таможни и «Антинаркотических операций» 14 п. п. Денисенко

вых обезболивающих средств и комбинаций анальгетиков с другими centrally действующими агентами (И. З. Клавзуник, 1958; Герон — Heron, 1955; Eddy, Lee, Harris, 1959; А. К. Сангайло, 1961; В. В. Стороженко, 1961; Н. Д. Деньгина и др., 1961).

В послеоперационный период в различных клиниках применяли метамизил, амизил, спазмолитин, апрофен, метилдифацил, «Аниден-один» и «Аниден-два». («Аниден-один» состоит из морфина — 10 мг и метамизила — 2,5 мг в 1 мл). Главная цель применения центральных холинолитиков в этот период ведения больных — седативное влияние на психику и потенцирование анальгетического эффекта морфина и промедола.

Применение центральных холинолитиков (метамизил, «Аниден-два») в послеоперационном периоде создавало не только хороший фон психического состояния больных, но надежно и на большой срок обеспечивало устранение боли.

Е. И. Вольперт и А. И. Селивра (1962) отмечают, что у всех больных, испытывавших невыносимые боли, которые не исчезали после назначения морфина, промедола, пантопона совместно с пипольфеном в высших дозах, а также у больных, страдавших не поддающейся обычной терапии бессонницей, применение метамизила совместно с опиатами или снотворными обеспечивало выраженную анальгезию и длительный сон.

В. И. Колесов и Г. А. Ливанов (1963) применили центральный М-холинолитик метамизил (0,05—0,1 мг/кг) и промедол (0,2—0,4 мг/кг) внутримышечно для обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде у 106 больных после операции на органах грудной и брюшной полостей. По данным этих авторов, болеутоляющий эффект при таком сочетании продолжался 180—240 мин, тогда как после применения одного промедола анальгезия была не больше 90—120 мин.

На фоне действия смеси показатели внешнего дыхания быстро возвращались к дооперационному уровню (хороший кашлевой рефлекс, вентиляция легких), за счет чего резко снизилось число легочных послеоперационных осложнений.

Поскольку сознание у больных после введения им препаратов в указанной комбинации полностью сохранялось, то и реакция больных на внезапные осложнения (кровотечение, нарушение дыхания) была отчетливой, что позволяло своевременно распознать их и ликвидировать.

В ряде случаев центральные холинолитики могут быть использованы в послеоперационном периоде для устранения осложнений типа *острого психоза*.

Так, в Киевском институте туберкулеза, Харьковском медицинском институте и других лечебных учреждениях СССР метамизил и «Аниден-два» были с успехом применены при послеоперационных возбуждениях и психозах.

У больных М. и Р. был выраженный послеоперационный психоз с двигательным беспокойством, повышенным артериальным давлением, учащением пульса и т. п. Применение лекарственных средств, рекомендованных психиатрами, эффекта не дало. После подкожного введения «Анидена-два» наступил поразительный эффект: исчезло двигательное беспокойство, артериальное давление и пульс нормализовались. После трехдневного применения «Анидена-два» психоз прошел. В дальнейшем препарат неоднократно применялся в подобных случаях с неизменным успехом.

Профессор Г. М. Гуревич (Харьковский мед. ин-т) сообщил нам о нескольких случаях положительного эффекта использования метамизила при резких послеоперационных возбуждениях:

Больной А., 26 лет. 16/III 1961 г. поступил в хирургическую клинику по поводу размождения обеих голеней (попал под трамвай). Подвергся ампутации голеней. В послеоперационном периоде находился в состоянии крайнего психомоторного возбуждения. Пантопон, промедол и другие препараты в повышенных дозах не снимали возбуждения, больного удерживали 3 санитарки. Внутримышечное введение 1%-ного метамизила (0,5 мл) сняло состояние возбуждения уже через 15 мин, и больной вскоре заснул.

«Продолжительность анальгетического эффекта после «Анидена-два» в 4—5 раз больше, чем после одного морфина: больным с корешковыми болями «Аниден» назначали 2 раза в сутки, в то время как с помощью морфина нестерпимые боли устранялись только при 5—6 инъекциях последнего» (из официального отчета А. И. Трещинского, Киевск. ин-т туберкулеза).

Руководитель анестезиологического отделения Московского института туберкулеза И. П. Савоничева провела большое количество наблюдений по использованию «Анидена-два» в послеоперационном периоде и пришла к заключению (приводим выдержку из официального отчета):

«Комбинация метамизила с анальгетиками, особенно препарат «Аниден-два», хорошо обезболивает, вызывает сонливость, состояние успокоения после больших травматичных операций. Одна подкожная инъекция эффективна в течение 3—4 ч. Побочных действий после комбинированной инъекции метамизила с морфием («Аниден-один») и после «Анидена-два» не наблюдалось. Внешнее дыхание не изменялось, кашлевой рефлекс был сохранен».

Аналогичные отзывы об обезболивающем действии «Анидена-два» были получены от заслуженных деятелей науки профессоров Н. П. Напалкова, А. В. Смирнова, кандидата медицинских наук М. С. Чернина и др.

Привлекает внимание еще одна сторона фармакологического эффекта указанной комбинации — *значительно меньшее развитие пристрастия и привыкания* при длительном (разумеется, в меру необходимости) применении анальгетиков совместно с метамизилом.

Так, заведующий клиникой факультетской хирургии I ЛМИ профессор В. И. Колесов и аспирант Г. А. Ливанов в официаль-

ном отчете сообщили, что у 80 больных выраженность анальгезии (определение анальгезиметром) после 8 инъекций «Анидена-два» была равна таковой после первого применения препарата, что примерно соответствовало эффекту 15 мг морфина, 10 больных получали в течение 14—25 дней «Аниден-два» по 2—4 раза в сутки. Явлений привыкания или пристрастия к анальгетикам не было установлено.

Заслуженный деятель науки профессор С. С. Шариманян и кандидат медицинских наук А. П. Петросян (Республиканская клиническая больница г. Еревана) провели длительные наблюдения на 57 больных, находящихся в различных патологических состояниях, сопровождавшихся выраженным болевым синдромом (переломы конечностей, костей таза, ребер и др., обширные ожоги и т. п.). Метамизил в количестве 2,5—5 мг вводили в смеси с промедолом (20—30 мг) или морфином (10 мг). Во всех случаях метамизил вводили в смеси с анальгетиками несколько раз в сутки в течение 4—8 дней.

За больными, получавшими смесь препаратов, устанавливался постоянный контроль. Измеряли величину кровяного давления, частоту пульса, регистрировали периодичность и глубину дыхания. Учитывали продолжительность и глубину сна, степень уменьшения болей, а также самочувствие больных.

Особых сдвигов в гемодинамике и дыхании после применения метамизила и анальгетиков не было отмечено. Через 20—30 мин после введения смеси наступало своеобразное дремотное состояние, во время которого больные переставали реагировать на окружающую обстановку, однако немедленно вступали в контакт при непосредственном обращении к ним.

При повторных введениях смеси анальгетический эффект усиливался, больные обычно впадали в сон. На создавшемся седативном фоне уменьшение болей или их полное исчезновение достигалось при уменьшении дозы анальгетиков вдвое. При добавлении снотворных (люминал или барбитал по 100 мг) сон значительно углублялся и продолжался обычно 8—10 ч.

Эйфории не наблюдали ни у одного больного. Отмечая значительное уменьшение болей, больные в то же время жаловались на адинамию и подавленное настроение. Дисфория у некоторых больных оказывалась настолько выраженной, что они отказывались от повторных введений препаратов.

Осложнений, связанных с применением метамизила, не встречали. Явления привыкания к анальгетикам, несмотря на длительное применение (до 20 раз в течение 8 дней), также не наблюдали. Замечено даже усиление действия смеси при повторных введениях (из официального отчета).

В Ленинградском детском ортопедическом институте «Аниден-два» был использован для устранения чувства страха и боли

при ранних функциональных упражнениях после кровавого вправления застарелого вывиха бедра. Препарат назначали внутримышечно из расчета 0,1 мл 0,25%-ного раствора на 10 кг веса. Постоянно отмечали выраженный транквилизирующий и обезболивающий эффект, расслабление мускулатуры, что способствовало лучшему выполнению требуемых движений без обычного чувства боли и страха перед болезненностью упражнений (по отчету зав. отделением М. Б. Акатова).

Прежде чем закончить этот раздел нашего обзора, мы хотели бы вкратце указать еще на две возможности применения центральных холинолитиков в хирургической практике.

Первое, что привлекает внимание,— значительный терапевтический успех применения центральнодействующих холинолитических средств при лечении больных с *черепномозговыми травмами* (Уард — Ward, 1950; Радж — Ruge, 1954, и др.).

Дженкнер, Лекнер (Jenkner, Lechner, 1955) лечили антихолинергическими препаратами 249 больных с черепномозговыми травмами. По клиническим и электроэнцефалографическим показателям выздоровление в этой группе шло в несколько раз быстрее, чем в других группах больных, леченных обычными средствами, направленными на борьбу с отеком мозга и другими осложнениями.

Профессор Е. Ф. Давиденкова с сотрудниками (1963) получила благоприятные результаты при лечении метамизилом больных с черепномозговыми травмами (см. сл. раздел).

Второе, что представляет определенный практический интерес,— это то, что назначение метамизила и других центральных холинолитиков больным, поступившим в хирургические отделения, не только способствовало улучшению их состояния, но иногда позволяло избежать хирургического вмешательства, например при желчнокаменных или почечнокаменных коликах. Согласно отзывам клиницистов, 0,5%-ный раствор метамизила в дозе 1 мл уже через 15—20 мин полностью прекращал приступы болей при калькулезных холециститах, почечных коликах и т. п. случаях, часто способствовал отхождению камней.

По данным В. И. Парменова (1963), метамизил применялся после безуспешного проведения комплекса обычных лечебных мероприятий в 60 случаях хирургических больных: при спастическом илеусе, при спаечной кишечной непроходимости, при резко выраженном болевом синдроме (на почве пенетрирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки) и других заболеваний. Автор отмечает, что после применения 0,5%-ного метамизила (1 мл) наблюдалось ярко выраженное положительное действие при болезни Рейно, при облитерирующем энтерите, при заведомо спастическом илеусе, при мочекаменных и желчнокаменных коликах.

Приводим следующий пример из официального отчета:

Больная И., 28 лет (ист. бол. № 245/61), доставлена в хирургическую клинику с приступом левосторонней почечной колики суточной давности. Рентгенологически определен камень в тазовой части левого мочеточника.

Все применяемые в подобных случаях мероприятия (ванны, морфин в двойной дозе с атропином, катетеризация мочеточника с введением в него глицерина и т. п.) не дали желаемого эффекта. Больная жестоко страдала, часами пребывая в единственно переносимом положении: на корточках, с коленями, прижатыми к груди. Через сутки после катетеризации, когда безуспешность этого мероприятия была очевидна, больной был введен внутримышечно 1 мл 0,5%-ного метамизила на фоне очень сильных болей. Через 15 мин боли стихли, а через час после введения метамизила отошел шиповатый оксалат размерами с вишневую косточку. Больная сразу почувствовала себя выздоровевшей.

В доступной нам зарубежной литературе мы не нашли сведений о применении центральных холинолитиков в анестезиологии (кроме известных работ об использовании атропина и скополамина) и потому не можем сравнить имеющиеся в нашем распоряжении данные. Однако результаты испытания метамизила и других центральных холинолитиков более чем на 5000 больных в различных лечебных учреждениях СССР подтвердили основные выводы, сделанные в эксперименте, и показали, что метамизил, метилдифацил, амизил, апрофен и их комбинации с анальгетиками представляют большую ценность для анестезиологии как сильные транквилизаторы и противошоковые средства. Препараты могут с успехом применяться в различные периоды ведения хирургических (а равно и лор-, гинекологических) больных.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ В НЕВРОПАТОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

Пути фармакологического воздействия на центральную нервную систему многообразны. Наибольший эффект в смысле быстроты и выраженности его появления мы получаем тогда, когда применяемый агент влияет на процессы синаптической передачи нервных импульсов. Большинство из известных так называемых «психофармакологических» агентов, несмотря на кажущуюся новизну получаемых с их помощью эффектов, действуют или через адренергические, или через холинергические синаптические образования. Конечный эффект применения фармакологического агента будет зависеть не только от степени вызываемого этим агентом изменения уровня передачи нервных импульсов по одной из этих систем, но и от величины относительного функционального преобладания в данный момент (соотношения) холинергической и адренергической синаптических систем мозга.

В физиологических сдвигах, вызываемых производными фенотиазина и резерпина, а также ингибиторов моноаминоксидазы

и центральных холинолитиков, имеется большое сходство хотя по внутренней сущности механизм действия этих веществ различен. Так, аминазин и его заменители, резерпин создают временный перевес парасимпатической системы: аминазин за счет угнетения адренергической системы, а резерпин через высвобождение серотонина и повышение тонуса парасимпатических центров. Введение блокаторов моноаминоксидазы или центральных холинолитиков обуславливает временное преобладание симпатической системы: в первом случае за счет усиления деятельности адренергических элементов, а во втором — за счет блокады холинергических систем. Следовательно, мы имеем возможность выбора пути воздействия на ц. н. с. для сдвига активности (симпатической или парасимпатической) систем в сторону преобладания одной из них, если до применения вещества было равновесие, или же в сторону установления такого равновесия, если до введения препарата имело место функциональное преобладание одной из этих систем.

Полагают, что в организме имеется количественное преобладание холинергических систем и что последние поэтому являются наиболее многочисленными проводниками (местом передачи) нервных импульсов. Адренореактивные системы выполняют, главным образом, адаптационно-трофическую, функционально-приспособительную роль.

К настоящему времени накопился достаточно большой экспериментальный и клинический материал, показывающий не только наличие в головном мозгу холинергических структур, но и бесспорную возможность изменять деятельность центральной нервной системы путем воздействия на эти структуры, в частности, путем их блокирования. Рассмотрение клинических возможностей использования веществ, блокирующих центральные холинергические системы, и составляет содержание настоящего раздела.

Использование центральных холинолитиков в невропатологии. Расстройства двигательных функций (судороги, параличи, мышечный гиперкинез, паркинсонизм и т. п.) занимают значительное место в клинике нервных заболеваний. Не затрагивая вопроса о механизме этих расстройств, следует, однако, подчеркнуть, что в их проявлении значительная роль принадлежит холинергическим синаптическим системам подкорковых образований (А. В. Триумфов, 1951).

М. Ф. Васильев (1952) показал, что при частичном разрушении стриопалидарных образований у собак можно получить картину, сходную с паркинсоновским синдромом.

Нашольд (Naschold, 1959) в наблюдениях на 11 больных паркинсонизмом установил, что введение таким больным в область бледного шара ацетилхолина вызывало повышение

амплитуды тремора конечностей противоположной стороны, наступал длительный приступ локальных судорог мышц лица, насильственные отклонения глаз и поворот головы в сторону от места инъекции ацетилхолина. Автор сделал предположение, что в бледном шаре существуют холинергические элементы.

Лечебный эффект атропина, скополамина при паркинсонизме был известен давно и потому естественно, что новые синтетические препараты, например парпанит (пентафен), тразентин (спазмолитин), тропацин и другие, обладающие атропиноподобными свойствами, были испытаны при лечении паркинсонизма (Грюнталь — Grünthal, 1945, 1946; Доменжо — Domenjoz, 1946; Кендалл, Корбин — Kendall, Corbin, 1949; Шваб и Ляйш — Schwab a. Leigh, 1949; Бэрджер — Burger, 1951; О'Догерти и Форстер — O'Doherty a. Forster, 1953; Дошей — Doshay, 1954; Дошей, Констебл и Фромер, 1952; Дошей, Констебл и Цайер, 1954; Дошей и Констебл, 1954; Цайер и Дошей, 1954; Бредж — Brage, 1956; Лонги — Longhi, 1960).

В Советском Союзе большое признание при лечении паркинсонизма и сходных с ним заболеваний получил тропацин (М. Д. Машковский, 1954, 1956а, б; Г. Н. Першин, 1956), клиническое применение которого практически началось с 1953 г. (М. Б. Эйдинова и Е. И. Правдина, 1953, 1956; Д. Г. Шеффер, В. Р. Овечкина, А. Г. Зыкова, 1954, 1956; Е. А. Быченкова, 1955; А. И. Шульга, 1955; С. А. Россин и Ю. В. Абозин, 1955, 1956; Л. С. Обрубкова, 1956). В сборнике «Химия и медицина» (под ред. проф. М. Д. Машковского, 1956) содержатся материалы широкого клинического изучения тропацина при паркинсонизме и других нервных заболеваниях. В этом сборнике помещены, кроме упомянутых ранее авторов, работы Э. И. Еселевич, Н. М. Хрол (1956), В. Ф. Ковтун (1956), А. А. Кеворкян (1956), И. А. Сараниной и А. П. Алексеевой (1956), Г. Г. Соколянского (1956). Вводная статья проф. М. Д. Машковского посвящена фармакологии дифацила, пентафена и тропацина. Согласно данным, имеющимся в названных работах, тропацин назначали по 12,5—25 мг 2—3 раза в день в течение нескольких недель. В большинстве случаев при лечении паркинсонизма был получен выраженный положительный эффект. В качестве примера в табл. 41 приводим основные данные некоторых авторов, имеющих большое количество наблюдений.

Тропацин обладает Н- и М-холинолитическими свойствами. Возможно, этим и объясняются высокие терапевтические качества его по сравнению с другими холинолитиками, оказывающими преимущественное М-холинолитическое (атропин) или Н-холинолитическое (пентафен) действие (Грюнталь, 1945; Доменжо, 1946). Правильность такого предположения была проверена в клинике Н. Н. Аносовым (1957а, б), получившим более

Эффективность применения тропацина при паркинсонизме

Автор и год	Количество наблюдений	Основной диагноз	Дозы препарата (в г)	Результат лечения	Осложнения (побочные явления)
Быченкова Е. А. (1955)	43	Паркинсонизм	0,0125—0,025 2 раза в день, 10—30 дней	У всех (за исключением 2) паркинсо-ников, начиная со 2—3-го дня лечения, улучшилось общее состояние, уменьшился гиперкинез, уменьшалась скованность движений, уменьшалась или прекращалась саливация	—
Еселевич Э. И., Хрол Н. М. (1956)	25	Паркинсонизм	0,0125 3 раза в сутки, 2—4 недели	Снижение экстрапирамидной ригидности мышц и уменьшение интенсивности мезенцефалического дрожания. Эффект симптоматический	Расширен зрачок, сухость во рту, тошнота, рвота, тахикардия, задержка мочи
Кеворкян А. Л. (1956)	42	Хронический энцефалит (паркинсонизм, менинго-энцефалит, менингомие-лит, травматическая энцефалопатия, рассеянный склероз и др.)	0,0125 3 раза в день, 15—30 дней	Наилучший эффект при паркинсонизме и болезненных судорогах	—
Саранина И. А., Алексеева А. П. (1956)	32	Паркинсонизм, синдром нижнего парапареза и др.	0,015 2 раза в день	Улучшение у 9 из 13 больных паркинсонизмом. Менее выражен эффект при спастических явлениях	—
Россин С. А., Або- зин Ю. В. (1955, 1956)	29	Паркинсонизм, склероз со- судов мозга	0,0125 2 раза, 10 дней — 3 месяца с перерывом между курсами 2 недели	Из 17 больных паркинсонизмом у 13 уменьшилась скованность, снизился мышечный тонус, улучшилась речь, походка, уменьшилась саливация. У больных со спастическим тетрапарезом, атетозом положительных сдвигов не отмечено	При увеличе- нии дозы тропацина возникали побочные явления
Шульга А. И. (1955, 1956)	70	Паркинсонизм, торзионная дистония, псевдосклероз, наильственные движе- ния	0,0125 1—4 раза, лучше 0,025 2 раза	Уменьшение скованности, повышение работоспособности, улучшение сна, уменьшение потливости. Рекоменда-ции: повторять лечение, так как после прекращения назначения тропацина явления заболевания со вре- менем возобновляются	Сухость во рту, тахикар- дия, расши- рение зрачков

высокий эффект
ных заболеваний
фазы. К то
действия. К
ческого матери
Центральной
ных средств н
гательных рас
По данным
пина в дозах
ный эффект п
этиологии.
Д. А. Мар
мидным синд
стемы, выраж
пина по 25 мг
дато значите
ослабление Р
оживление м
При лечен
ных с различ
жающихся т
мускулатуры
нова, Е. Н. П
облегчения с
снижение то
10—20 мин п
наблюдается
данным этих
При необходи
с некоторыми
интоксикации
назначении т
Аналогичн
спастическим
Е. А. Бычен
По данным
пацина внутр
ливого внутр
мышц, умень
у детей, повы
скинн парали
24. Лечение
46 месяцев
ласть больных
улучшилась,

высокий терапевтический эффект при лечении некоторых нервных заболеваний одновременным назначением пентафена и дифазина, веществ преимущественно Н- и М-холинолитического действия. К таким же выводам на основании большого клинического материала пришел и С. П. Воробьев (1958, 1962).

Центральные холинолитики испытываются в качестве лечебных средств не только при паркинсонизме, но и при других двигательных расстройствах центрального происхождения.

По данным И. Б. Каплан (1956), назначение внутрь тропацина в дозах 12—25 мг 1—2 раза в сутки давало благоприятный эффект при спастических мышечных состояниях различной этиологии.

Д. А. Марков (1956) наблюдал 37 больных с экстрапирамидным синдромом и 7 больных с поражением пирамидной системы, выраженной спастичностью мышц. Назначение тропацина по 25 мг через 1—1½ ч после еды (до 50—175 мг в сутки) дало значительное улучшение состояния у 25 из 37 больных: ослабление ригидности мышц, нарастание темпа движений, оживление мимики.

При лечении тропацином (12,5 мг два раза в день) 55 больных с различными заболеваниями подкорковых узлов, сопровождающихся тяжелым экстрапирамидным повышением тонуса мускулатуры и разнообразными гиперкинезами, М. Б. Эйдинова, Е. Н. Правдина (1956) установили, что эффект в виде облегчения состояния, уменьшения насильственных движений, снижение тонуса мускулатуры и др. проявляется через 10—20 мин после приема внутрь препарата, максимум эффекта наблюдается через 1—3 ч, действие продолжается 7—12 ч. По данным этих авторов, курс лечения продолжался 10—60 дней. При необходимости лечение тропацином можно продолжать с некоторыми перерывами около года без каких-либо явлений интоксикации. При корковых и периферических гиперкинезах назначение тропацина неэффективно.

Аналогичные данные при лечении тропацином 58 больных со спастическими параличами, болезнью Литтля и др. получены Е. А. Быченковой и М. Н. Коноваловым (1956).

По данным Е. П. Межениной (1955, 1956), назначение тропацина внутрь в дозах 0,1—0,3 мг/кг уже с 5—7-го дня обуславливало уменьшение скованности, исчезновение судорог, спазмов мышц, повышение свободного движения конечностей в суставах у детей, страдающих врожденными церебральными спастическими параличами.

Лечение тропацином проводили курсами от 3 недель до 2½ месяцев с перерывами между лечением до 1 месяца. Из 46 больных у 4 ранее совершенно не ходивших детей появилась возможность ходить; походка у 35 больных значительно улучшилась, у 8 больных оказалось возможным отменить

предполагавшееся оперативное лечение и только у 6 пациентов с резко выраженными параличами улучшений не отмечено.

Автор рекомендует в случаях значительного спазма мышц конечностей вводить внутривенно 2 мл 2%-ного раствора диплацина для расслабления мускулатуры и устранения неправильной установки с последующим лечением тропацином.

В противоположность этим данным, К. Д. Логачев, И. Ф. Тютюнник, В. Г. Четаева, Ю. Ю. Колонтай, Е. Л. Гончарова (1958) в наблюдениях над 78 больными детскими церебральными параличами установили, что тропацин в смысле снижения гипертонуса мышц мало эффективен.

Годом позже, в 1959 г., Л. М. Харичева опубликовала предварительное сообщение о применении 60 больным тропацина в клинике нервных заболеваний. Л. М. Харичева заключила, что тропацин в комплексе с другими медикаментозными средствами, физиотерапией эффективен для лечения больных с тоно-моторными расстройствами, возникающими в связи с нарушениями пирамидной и экстрапирамидной систем.

Столь подробные и продолжительные рассуждения о лечебном действии тропацина отнюдь не свидетельствуют о том, что это наилучший препарат. Противоречивые данные говорят скорее всего о недостатках его как лекарственного средства при использовании во всех случаях невропатологии. Это же свидетельствует о слишком малом выборе средств, о недостаточной изученности других центральных холинолитиков.

Наши данные о более сильном подавлении тонической фазы электросудорог метамизилом и более отчетливом блокировании нисходящих усиливающих влияний ретикулярной формации позволяли предполагать о возможном использовании метамизила для лечения детей, страдающих церебральными параличами.

Приводим наблюдения, проведенные В. Н. Шашуриной в детском санатории МЗ РСФСР «Комарово» (директор — Т. М. Гаврилова)¹:

«Метамизил назначали внутрь в таблетках по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ мг два раза в день в начале и в конце курса лечения, повышая дозу до 1 мг в середине курса лечения. Применение метамизила сочеталось с лечебной физкультурой для закрепления навыков в правильных движениях.

Действие препарата проявлялось минут через 30—40 после приема: уменьшалась ригидность мышц, скованность и насильственные движения, появлялась возможность свободных правильных движений (рис. 60). Последнее весьма легко отмечалось самими больными, так как они с радостью начинали выполнять то, что до этого не могли (правильно сидеть, стоять, писать, говорить, самостоятельно одеваться и т. п.). Со време-

¹ «Невропатология и психиатрия», 1963, 7.

нем свобода де
растали, стано
ной гимнастич
луторамесячно
шение (свобод
письмо и т. д.)

Рис. 60. Э
перкинз

а — до лече
н конечнос
в дозе 0,00
тонический

В качестве

Больная Э. 5
ной атетоз,
сидит неус
кинезы м
Получ
0,25 мг, в
Через 40
ражнения.
В конце
мимической
тонус, уменьш
Сидит усто
тельно одеват
Нарушений с
шения во время д

нем свобода движений и продолжительность «облегчений» возрастали, становились более постоянными. В сочетании с лечебной гимнастикой в большинстве случаев (48 из 60) к концу полуторамесячного курса лечения было отмечено отчетливое улучшение (свободное самообслуживание, передвижение, речь, письмо и т. д.)».



Рис. 60. Эффект применения метамизила при центральных гиперкинезах у больной Г., 7 лет. Диагноз: двойной атетоз.

а — до лечения: самостоятельно не может сидеть; спазмы мышц шеи и конечностей; б — через 60 мин после приема внутрь метамизила в дозе 0,001 г; сидит самостоятельно, исчез левосторонний шейный тонический рефлекс, улучшилась осанка, уменьшились гиперкинезы

В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

Больная Э., 5 лет. Поступила в санаторий 4/1 1962 г. с диагнозом: двойной атетоз, спастический тетрапарез. В неврологическом статусе до лечения: сидит неустойчиво, не ходит, речь дизартрична. Имеются выраженные гиперкинезы мышц конечностей, мимической мускулатуры лица, языка.

Получала метамизил внутрь два раза в день в первые три недели по 0,25 мг, в последующие две — по 0,5 мг и шестую неделю — вновь по 0,25 мг. Через 40 мин после утреннего приема лекарства проводились лечебные упражнения, закреплялись появлявшиеся движения.

В конце курса лечения: значительно уменьшились гиперкинезы языка, мимической мускулатуры, мышц конечностей. Понизился экстрапирамидный тонус, уменьшились синкинезии.

Сидит устойчиво, улучшилась координация движений, стала самостоятельно одеваться и кушать, нормализовалась речь.

Нарушений со стороны дыхания, сердечной деятельности и кровообращения во время лечения метамизилом не было отмечено.

В табл. 42 приводим основные данные, обобщенные В. Н. Шашуриной.

Таблица 42

Результаты лечения метамизилом больных, страдающих подкорковыми гиперкинезами и церебральными параличами

Диагноз	Количество больных	Эффективность лечения			
		значительное улучшение	улучшение	незначительное улучшение	без изменений
Двойной атетоз	7	—	5	1	1
» хореоатетоз (из них у 2 был псевдобульбарный синдром)	14	4	8	—	2
Двойной хореоатетоз с синдромом пирамидного и псевдобульбарного пареза	16	5	6	3	2
Двойной хореоатетоз, спастический тетрапарез	8	1	4	3	—
Болезнь Литтля с синдромом хореоатетонидного гиперкинеза	8	1	6	1	—
Торсионная дистония	2	1	—	—	—
Болезнь Литтля	5	—	4	1	—
Всего	60	12	33	9	5

На основании проведенных наблюдений В. Н. Шашурина сделала следующие выводы: 1) у больных с диагнозом «хореоатетоз и двойной атетоз» в большинстве случаев через полтора месяца лечения метамизилом (0,5 мг внутрь два раза в день) отмечено резкое уменьшение хореоформного и в меньшей степени атетонидного гиперкинеза языка, мимической мускулатуры, мышц конечностей. Установлено снижение экстрапирамидного тонуса, уменьшение синкинезий; 2) пирамидный тонус снижался в меньшей степени, чем экстрапирамидный; 3) наиболее отчетливое улучшение отмечалось у лиц с подкорковыми нарушениями (двойной атетоз, хореоатетоз): уменьшение гиперкинезов, синкинезий, отчетливо заметное улучшение речи. Эти изменения проявлялись уже через 30—40 мин после приема метамизила; 4) назначение метамизила 3 больным с целью устранения чувства страха перед обучением ходьбе дало положительный результат: чувство страха исчезло; 5) никаких побочных явлений во время назначения метамизила не было отмечено. Только у 3 из 60 больных в первые два дня наблюдалось урежение дыхания до 16 циклов в минуту. В последующем эти явления исчезли.

Закреплен
двигательных
высоте дейст
приема внут
ежедневные
ные не могли
нервных связ
Поток новых
лизации нару
го принципу
бужденные оч
ственным пут
холинолитико
служат даннь
больных, тем
и лечебными
приводим вы
ставленных в
им. Раухфуса,

Больной Ник
нез: родился от
ная асфиксия пл
17 дней. Неполн
с поддержкой, уд
12/XII 1963 г.

Объективно
женный атетонид
при перемене мы
спиной, спустив
ные рефлексы вы
бинского с двух с
Предметы ру
вереньках.

Провел в отд
в день 27 дней и
водили лечебную

В результате
ций: 1) стал са
сидя со спущенн
вати при помощ
3) поставленный
мостоятельно пер

Больная Егор
Анамнез: родила
влвалась с больн
стороннего атетоз
ном развитии. В

В объективн
нуса, в верхних
них — гипотонии
послеуются не ка
растающий при п
днях. Голову уде

Закрепление лечебного эффекта метамизила при различных двигательных расстройствах физическими упражнениями на высоте действия препарата (примерно через 40 мин после приема внутрь) нам кажется физиологически необходимо, ибо ежедневные стереотипные движения, которые до лечения больные не могли совершать, способствуют установлению прочных нервных связей между опорно-двигательным аппаратом и ц. н. с. Поток новых проприоцептивных импульсов способствует нормализации нарушенных межцентральных отношений и, возможно, по принципу индукции угнетает (тормозит) патологически возбужденные очаги в подкорке, закрепляя, таким образом, естественным путем временно полученное с помощью центральных холинолитиков равновесие. В пользу такого предположения служат данные клинических наблюдений: чем моложе возраст больных, тем выше эффект сочетанного лечения метамизилом и лечебными физическими упражнениями. В качестве примеров приводим выписки из двух историй болезни, любезно предоставленных в наше распоряжение В. Н. Трубачевой (б-ца им. Раухфуса, Ленинград).

Больной Никитин Андрей, 7 лет. Диагноз: двусторонний атетоз. Анамнез: родился от первой нормальной беременности. При рождении — длительная асфиксия плода. В роддоме были судороги. Не прикладывали к груди 17 дней. Неполноценность ребенка замечена в 6 мес. В 4 года стал сидеть с поддержкой, удерживать голову. Говорить отдельные слова начал в 5 лет. 12/XII 1963 г. поступил для стационарного лечения.

Объективно отмечено наличие меняющегося мышечного тонуса, выраженный атетоидный гиперкинез, голову удерживает, но она часто свисает при перемене мышечного тонуса; сидит чаще с опущенной головой, согнутой спиной, спустив ноги. Самостоятельно не садится. Сухожильно-периостальные рефлексы высокие или не вызываются из-за гипертонии. Симптом Бабинского с двух сторон.

Предметы руками не захватывает. Переворачивается и ползает на четвереньках.

Провел в отделении 45 дней. Получал метамизил в дозе 0,0007 г — 2 раза в день 27 дней и в дозе 0,0007 г — 3 раза в день 18 дней. Кроме этого, проводили лечебную гимнастику и электрофорез с Mg ежедневно.

В результате лечения отмечено улучшение моторно-статических функций: 1) стал самостоятельно садиться и длительно сохранять положение, сидя со спущенными ногами; 2) самостоятельно поднимается у спинки кровати при помощи рук, сохраняет это положение продолжительное время; 3) поставленный в ходилку, сохраняет это положение около часа, начал самостоятельно передвигаться в ходилке.

Больная Егоричева Ира, 4 года 3 месяца. Диагноз: двусторонний атетоз. Анамнез: родилась от первой нормальной беременности, доношенная. Развивалась с большой задержкой. Заболевание замечено в 5 мес., диагноз двустороннего атетоза поставлен в 1,5 года. Имеются отставания в психомоторном развитии. В нервное отделение поступила 10/I 1963 г.

В объективных данных отмечено: наличие меняющегося мышечного тонуса, в верхних конечностях чаще наблюдается наличие гипертонии, в нижних — гипотонии мышц, из-за возникающего спазма рефлексы с конечностей получаются не каждый раз. Выраженный атетоидный гиперкинез, резко возрастающий при попытках к активным движениям и при отрицательных эмоциях. Голову удерживает; посаженная, сидит с опущенными ногами, при этом

удерживается руками за кровать. Самостоятельно не садится, говорит несколько отдельных слов. Понимает речь. В отделении провела 36 койко-дней, получала метамизил в дозе 0,0002 — 2 раза 11 дней, 0,00035 — 2 раза 18 дней, 0,0003 — 3 раза 7 дней. Ко времени выписки отмечено улучшение моторики, которое заключалось в следующем: 1) стала самостоятельно садиться и длительное время без поддержки сохранять положение сидя; 2) свободно захватывает предметы руками и перекладывает их; 3) речь значительно улучшилась, отмечено стремление больше говорить, появилось много новых слов.

В клинике нервных заболеваний Ленинградского ГИДУВа метамизил был использован для лечения больных с гиперкинезами центрального происхождения и миотонией Томпсона.

Представляют интерес результаты лечения метамизилом 14 больных с миотонией Томпсона, так как вещества этой группы при таких заболеваниях еще никем не применялись. По наблюдениям С. Н. Доценко, назначение метамизила внутрь в дозах 0,001—0,002 г два-три раза в день привело к хорошим результатам, и хотя изменение не было стойким (эффект сохранялся 1—2 месяца после 2—3 недель лечения), применение метамизила позволяло поддерживать состояние больных на удовлетворительном уровне (С. Н. Доценко и П. П. Денисенко, 1963).

Е. Ф. Давиденкова, Н. Н. Колосова, А. Г. Нехамкина в клинике нервных болезней взрослых Ленинградского педиатрического медицинского института (зав. кафедрой — Е. Ф. Давиденкова) провели наблюдение над лечебным эффектом применения метамизила на 100 больных с различными заболеваниями нервной системы (табл. 43).

Метамизил назначали в виде 0,25%-ного раствора внутримышечно по 1 мл ежедневно в течение 10—15 дней или внутрь по 0,001 г три раза в день в течение 2—3 недель.

Е. Ф. Давиденкова с соавторами на основании проведенных наблюдений сделала такое заключение: «1) метамизил оказывает эффект при заболеваниях нервной системы, сопровождающихся повышением внутричерепного давления и обладает, по видимому, дегидратационным свойством; 2) метамизил обладает «аминазиноподобным» действием, снимает психическое и двигательное возбуждение у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы и с сосудистыми заболеваниями головного мозга; 3) метамизил оказывает седативное действие при невротических состояниях, улучшая функцию сна, снимая возбуждение; а при заболеваниях периферической нервной системы оказывает анальгетический эффект; 4) метамизил уменьшает интенсивность гиперкинезов подкоркового происхождения, преимущественно при паллидарном синдроме».

Наблюдения Е. Ф. Давиденковой, Н. Н. Колосовой и А. Г. Нехамкиной (1963) подтверждают более ранние наблюдения о благоприятном эффекте применения центральнодействующих холинолитических средств (атропин, бенактизин и др.) при

Сосудистые заболевания
головного мозга

Травмы головного
мозга

Паркинсонизм

Хорея
Судороги Рюльфа
Невралгия тройнич-
ного нерва
Невралгия и невр-
гический болевой синдром

Пояснично-крестцовый
радикулит
Полиневриты

Неврозы

Всех
черепно-мозговых
травм, 1955, и др.
Леккер, 1955, и др.
Знакомство с
доказательствами
лечения ведутся
тиков при лечении
системы (С. В. В.
1960; Лонги, 1960)

Таблица 43

Распределение больных, леченных метамизилом, по заболеваниям

Название заболевания	Число больных	Наблюдаемый эффект
Сосудистые заболевания головного мозга	25	Исчезло двигательное возбуждение, психическое беспокойство, поведение стало более правильным, адекватным, уменьшились головные боли и прекратились рвоты
Травмы головного мозга	18	В течение ближайших часов (суток) отмечалось улучшение: уменьшение головных болей, головокружения, исчезновение рвоты, двигательного беспокойства. Снижение ликворного давления. Очаговые симптомы поражения нервной системы сохранялись
Паркинсонизм	7	Значительное уменьшение интенсивности гиперкинезов
Хорея	6	Отсутствие отчетливого эффекта
Судороги Рюльфа	1	Улучшение состояния больного
Невралгия тройничного нерва	9	Улучшение у 20 из 24 больных: уменьшение болей, сужение границ расстройств чувствительности у 5 больных
Невралгия и невриты седалищного нерва	9	
Пояснично-крестцовый радикулит	6	
Полиневриты	5	Исчезли парестезии в конечностях, восстановилась экстеро- и проприоцептивная чувствительность. Двигательные нарушения сохранялись.
Неврозы	14	У всех улучшилось общее состояние, исчезла бессонница и раздражительность, уменьшились частота и тяжесть истерических приступов. Состояние больных с астазией — абазией мало изменилось
Всего	100	—

черепномозговых травмах (Уард, 1950; Радж, 1954; Дженкнер, Лекнер, 1955, и др.).

Знакомство с работами последних лет показало, что исследования ведутся в основном в направлении уточнения доз и получаемых эффектов при использовании центральных холинолитиков при лечении больных с нарушениями функций нервной системы (С. В. Воробьев, 1958; Л. Б. Литвак, А. Д. Филатова, 1960; Лонги, 1960, и др.).

Фроммель (Frommel, 1958), Фроммель, Гайленд, Флёрн (1959); Н. Н. Аносов (1960 а, б, 1962) предприняли попытку на основании клинических наблюдений, а Нашолд и Гиллс (Nashold a. Gills, 1959, 1960) на основании клинико-экспериментальных данных выработать общие принципы применения холинолитических средств при гиперкинезах центрального происхождения.

В результате клинического и электроэнцефалографического анализа паркинсонизма Т. Ш. Геладзе (1952) пришел к заключению, что паркинсоновский синдром «начинает развиваться только тогда, когда существующую подкорковую патологию перестает компенсировать кора головного мозга». Он рассматривает явления акинеза как следствие развития тормозного состояния в корковом двигательном анализаторе, а дрожание и мышечный гипертонус — как следствие падения (уменьшения) тормозного влияния на подкорковые образования.

Если учесть многочисленные данные, свидетельствующие о том, что при паркинсонизме активность холинэстеразы в крови может быть снижена, а количество ацетилхолина повышено (Я. Ю. Попелянский и Н. В. Раева, 1952, и др.), а также данные о различной роли М- и Н-синаптических холинэргических систем (О. Г. Баклаваджян, 1962), то приходится признать справедливость выводов Геладзе (1952) и использовать это положение при построении схемы лечения больных, страдающих двигательными расстройствами центрального происхождения. Однако, как явствует из этих работ, вопрос остается далеким от разрешения в силу большой трудности и возникших противоречий, таких как, например, утверждение о преобладании в коре мозга М-холинореактивных, а в подкорке Н-холинореактивных систем (Н. Н. Аносов, 1962), и рекомендаций лечить пирамидную ригидность Н-холинолитиками (арпенал и пентафен), а экстрапирамидную ригидность — М-холинолитиками (скополамин, амизил — Н. Н. Аносов, 1961).

В противоположность тому, что известно о лечении двигательных расстройств веществами центрального холинолитического действия, в литературе очень мало сведений о применении таких средств для лечения неврозов, неврастений и т. п. заболеваний.

В 1959 г. Р. Ю. Ильюченко опубликовал интересные данные о лечении тропацином экспериментальных неврозов у собак. В этой работе Р. Ю. Ильюченко показал, что тропацин повышает возбудимость и функциональную работоспособность клеток мозга, повышает безусловные пищевые рефлексы и в силу отрицательной индукции снижает безусловные оборонительные рефлексы. Лечебные дозы тропацина при экспериментальных неврозах были подобраны в зависимости от типов в. н. д. жи-

вотных: для слабого типа — 0,007 мг/кг, для сильного возбужденного — 0,1 мг/кг, сильного уравновешенного — 0,25 мг/кг.

Эти данные являются хорошим экспериментальным обоснованием для клинического применения центральных холинолитиков и подтверждением рекомендаций, основанных на эмпирических наблюдениях: Лейбермана, Вангейна (Leiberman, Vanghan, 1956), Дженсена (Jensen, 1957), Кречмера (Kretschmer, 1958) и др.

Лейберман и Вангейм (1956) в работе «Транквилизаторы» рекомендовали назначать при неврозах дифенгидрамин, бенадрил, фенерган, мефенезин, мепробамат и бенактизин (амизил).

В 1957 г. Джексон опубликовал результаты лечения бенактизином 206 больных неврозами. Оптимальными дозами были 3 мг в день. Хорошие результаты отмечены у 74, удовлетворительные — у 37 больных. Как правило, такие благоприятные результаты наблюдались при состоянии тревоги, депрессивных реакциях. При лечении больных с навязчивыми состояниями эффект применения бенактизина (амизила) был несколько хуже. При лечении больных с истерическими реакциями в $\frac{1}{5}$ числа случаев отмечено усиление болезненных явлений.

Раймонд и Лукас (Raymond, Lucas, 1956) также не имели успехов в лечении бенактизином больных истерией.

О благоприятных результатах лечения бенактизином (1,5—9 мг в день) больных навязчивыми состояниями (более 300 случаев) сообщили также Мунквад (Munkvad, 1955), Остенфельд (Ostenfeldt, 1955).

Стремлением расширить возможности использования центральных холинолитиков на основании данных о их фармакологии можно рассматривать применение метамизила, спазмолитина и других препаратов при сумеречных состояниях у больных эпилепсией, а также при алкогольных психозах.

Р. И. Золотницкий и В. М. Блейхер (1961) провели лечение метамизилом 10 больных эпилепсией при сумеречных состояниях, сопровождавшихся выраженным двигательным возбуждением с агрессивными тенденциями и в отдельных случаях — с попытками самоповреждений.

Метамизил вводили внутримышечно от 5 до 40 мг. После введения 5—10 мг наблюдалось лишь уменьшение, но не полное устранение возбуждения, сонливость и вялость.

Через 20—30 мин после введения метамизила в эффективных дозах (20—30 мг) наступало расширение зрачков, сухость слизистых, учащение пульса на 8—12 ударов в минуту, незначительное повышение артериального давления (на 10—15 мм рт. ст.) у некоторых больных. Однако ни разу не наблюдали побочных явлений, характерных для аминазина — выраженной тахикардии и склонности к резкому снижению кровяного давления.

Параллельно нарастанию указанных вегетативных симптомов обнаруживалось седативное действие препарата. Обычно через 20—30 мин больные засыпали глубоким сном на 1½—3 ч. Отмечалось удлинение ночного сна.

Сумеречные состояния при терапии метамизилом исчезали постепенно в течение 3—8 суток. При назначении метамизила возбуждение уменьшалось раньше, чем восстанавливалось сознание.

По данным авторов, метамизил обладает более мягким, чем аминазин, седативным действием. В ряде случаев назначали метамизил для усиления действия аминазина.

На основании проведенных наблюдений авторы сделали заключение о целесообразности применения метамизила при лечении сумеречных состояний у больных эпилепсией. Замена аминазина метамизилом особенно полезна при лечении лиц с заболеваниями внутренних органов, так как этим удастся избежать осложнений, которые иногда вызывает аминазинотерапия (выраженные вегетодистонические явления со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушения паренхиматозных органов и т. п.).

Л. М. Литвак (1960) провел лечение дифацилом (спазмолитином) 46 больных с явлениями алкогольной абстиненции. Препарат назначали в дозах 0,2—0,3 г внутрь 1—2 раза в течение 1—3 ч. У 30 больных абстинентные явления и влечение к вину исчезали сразу же. В 8 случаях после однократного приема дифацила синдром похмелья не исчезал, но после повторного назначения дифацила уменьшался, сглаживался. У 13 из 16 больных абстинентные явления исчезали только в течение 1—2 дней. Влечение к вину сменялось равнодушием, иногда отвращением. У больных улучшалось настроение, нормализовался сон.

Из побочных явлений автор отмечает легкое опьянение, сонливость, головокружение, тошноту.

Р. А. Окунев (1957) на основании нескольких сотен исследований на людях сделал рекомендации об использовании М-холинолитика дифазина (0,05—0,075 г) в сочетании с кофеином (0,2—0,3 г) для профилактики искусственного и естественного укачивания. Центральный Н-холинолитик пентафен (0,05 г) также оказывал высокий защитный эффект, однако в 35—45% случаев он снижал работоспособность людей, что значительно ограничивает возможности применения его в военно-морском флоте.

Рассмотренные нами примеры, однако, не исчерпывают возможности использования центральных холинолитиков в невропатологии. Мы ничего не говорили о применении таких средств при бессоннице, в качестве болеутоляющих, при невритах и невралгиях, хотя такие предпосылки и наблюдения имеются. Так, вещества типа спазмолитина дают благоприятный эффект

при невритах и невралгиях не только благодаря анальгетическим свойствам, но и за счет блокады афферентных импульсов, а также за счет легкого стимулирования коры надпочечников и увеличения уровня кортикостероидов, лечебный эффект которых хорошо проверен.

Имеются солидные теоретические, экспериментальные и некоторые клинические наблюдения о благоприятном эффекте применения центральных холинолитиков (особенно М-холинолитического действия) при мозговых кровонезлияниях и других сосудистых расстройствах (Е. Ф. Давиденкова и Н. Н. Колосова, 1963).

Использование центральных холинолитиков в психиатрии. Указания на возможность и целесообразность применения центральнодействующих холинолитических средств для лечения больных различными психическими заболеваниями можно найти в литературе задолго до того, как эти вещества были выделены в особую группу центральных холинолитиков (Соллманн — Sollmann, 1943; Бергер, Хендлей, Лайнс, 1956; Скагер, Лейш — Scager, Leitch, 1956; Химвич, 1957; Мураторио, Фабиани — Muratorio, Fabiani, 1956, и др.). И хотя с тех пор прошло значительное, по теперешним темпам, время, — использование веществ этой группы в психиатрической практике крайне недостаточное, ограничено применением двух-трех веществ. Такое положение отнюдь не свидетельствует о нерациональности или о нецелесообразности центральных холинолитиков, а скорее всего отражает силу инерции: многие клиницисты продолжают увлекаться какой-то одной группой фармакологических агентов, упуская из виду ту очевидную истину, что сколь велико разнообразие психических нарушений, то, очевидно, не менее велико может быть число способов воздействия для восстановления нормы. Возможно, что такое положение справедливо более всего в отношении холинолитических средств, ибо если прав Смайтиз (Smythies, 1958), утверждая, что «любое воздействие, изменяющее уровень ацетилхолина в мозгу может быть причиной психических расстройств», то центральные холинолитики с их мультиактивностью по характеру и месту проявления могут и должны быть полезными в клинике лечения психических заболеваний.

В настоящем очерке мы попытаемся привести примеры и доказательства успешного применения некоторых центральных холинолитиков в психиатрии. При этом мы не преследуем предвзятой цели и не будем стремиться изложить все, что уже опубликовано, или тем более охватить все нозологические единицы.

Пеннингтон Вероника (Pennington Veronica, 1959 a) опубликовала результаты лечения фотексом (амизилом) 117 больных шизофренией, сенильными психозами и др. Препарат назначали по 0,5—10 мг три раза в день. Благоприятный эффект

проявлялся иногда уже в первые дни лечения. Значительное улучшение отмечено в 44% случаев. Побочное действие (головокружение, симптом деперсонализации) отмечен у 5% больных.

Удовлетворительный успех применения бенактизина (амизила) по 3—6 мг в день при лечении больных шизофренией получили Гардес и Лолэ (Gardes, Laulan, 1957), Скарцелла (Scarcella, 1958).

Скарцелла отмечает, что у больных шизофренией после введения 4—6 мг бенактизина (амизила) снижался α -ритм и на ЭЭГ возникала частая активность. У больных эпилепсией и прогрессивным параличом изменений ЭЭГ не наблюдалось, патологическая картина ЭЭГ сохранялась.

Мунквад (Munkvad, 1955) в 22 наблюдениях не обнаружил улучшения при назначении бенактизина (амизила) больным шизофренией.

Ф. И. Случевский (1960) в специально отобранной группе больных, безуспешно леченных всеми видами активной терапии, наблюдал хорошие результаты лечения метамизилом (см. ниже).

Заслуживают внимания сообщения о положительных результатах применения центрального холинолитика амизила в комбинации с мепротаном при лечении больных с психическими болезнями, в том числе и больных шизофренией.

Так, Пеннингтон (1959b) лечила в течение 1—17 месяцев депролом (таблетированный препарат, содержащий по 400 мг мепротана и 1 мг амизила) 135 больных, страдавших шизофренией, старческими изменениями психики, депрессивным психозом и др. Автор отмечает, что в 80% случаев получено улучшение (в 12% — значительное): у больных расширился круг интересов, уменьшился страх, напряженность, снизилась возбудимость, агрессивность, ослаб кататонический ступор, улучшился сон. Потребность в шоковой терапии отпала.

При психозах препараты необходимо было применять в больших дозах, чем при неврозах. Значительно улучшилось состояние больных с инволюционными психозами.

Благоприятный эффект использования такой комбинации веществ (амизила и мепротана) при лечении больных шизофренией и другими психическими расстройствами получен А. Г. Амбрумовой (1961) и др.

Для лучшей ориентировки и оценки лечебного эффекта бенактизина (амизила) при психоневрозах по материалам различных авторов мы представили некоторые из них в сводной таблице 44.

Еще в 1954 г. Мак-Леан (MacLean, 1954) провел наблюдение с двойным слепым контролем на 18 больных с навязчивыми состояниями, импульсивностью, назначая им бенактизин по 4,0 мг в день, и установил умеренное улучшение при напряжен-

Таблица 44

Эффект применения бенактизина (амизила) при психоневрозах

Автор и год	Дозы амизила в мг в сутки	Количество больных	Симптоматика	Наблюдаемый эффект

Таблица 44

Эффект применения бенактизина (амизила) при психоневрозах

Автор и год	Дозы амизила в мг в сутки	Количество больных	Симптоматика	Наблюдаемый эффект
Мунквад (1955)	3—4,5	15	Психоневрозы	Быстрое улучшение у 10 больных с навязчивыми состояниями, а также с наличием соматических расстройств
Дженсен (1955, 1957)	1,5—4,5 3—6	100 206	Психоневрозы (тревога, навязчивые состояния, депрессии)	Улучшение у 80% больных при тревоге, навязчивых состояниях, депрессии
Раймонд, Лукас (1956)	3—10	43	Психоневрозы	У 18 больных значительное улучшение, особенно у больных с тревогой и напряженностью, истерией, навязчивостью. У 6 больных состояние ухудшилось
Ганди Йоши (1958)	3—6	28	То же	Улучшение у 7 больных
Вернер (1958)	3—9	139	I. Невростенические синдромы различного генеза с вегетативными нарушениями, преимущественно симпатотонического характера II. Различные больные	I. Из 89 больных с неврастеническими синдромами улучшение наступило у 76, ухудшение у 3 II. У 7 больных с истерическими реакциями и психопатией наступило ухудшение
К. А. Скворцов, В. Е. Галенко, Д. Д. Орловская, Э. Т. Кельминкейт (1959)	3—6	45	Астенические и невротические реакции (беспокойство, эмоциональная лабильность и т. п.).	Улучшение
Нигам (1960)	1—3	100	Психоневрозы с явлениями напряжения	Благоприятный эффект во всех случаях

ности, тревоге. Остенфельд (Ostenfeld, 1955) подтвердил эти данные собственными наблюдениями. Однако Скагер, Лейш (1956), наблюдая 13 больных с психоневрозами (с преобладанием тревоги и напряжения), не отметили заметного улучшения состояния больных после назначения им бенактизина (амизила) по 2 мг три раза в день.

В более многочисленных наблюдениях других исследователей преобладают сведения о благоприятном эффекте назначения бенактизина при состояниях тревоги. Так, Гаргревс, Гамильтон, Робертс (Hargreaves, Hamilton, Roberts, 1957) в слепом опыте (двойное исследование) на 32 больных с тревожным состоянием отметили положительный эффект назначения бенактизина в дозах 3—8 мг в день, в особенности у больных с синдромом тревоги и напряжения.

Фейнблатт Т., Фейнблатт Г., Фергюсон (Feinblatt Th., Feinblatt H., Ferguson, 1958), назначая бенактизин (амизил) по 6 мг в день 70 больным с фобиями, тревогой, повышенной нервной возбудимостью и бессонницей, установили, что препарат оказывал благоприятное воздействие на больных, особенно при наличии фобий.

Аналогичные результаты были получены Ледером (Leder, 1960) при лечении бенактизином (амизилом) больных с психастенией (страх, тревога, раздражительность, нарушение сна).

Бересфорд (Beresford, 1956) лечил бенактизином (амизилом) 110 больных шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, тревогой, истерией, навязчивыми состояниями и др. Назначение препарата по 3—12 мг в день дало в 73% случаев значительные улучшения в состоянии больных.

По данным Н. Н. Марковой (1959), применение амизила по 3—45 мг в сутки принесло наибольший успех при лечении больных с астеническим синдромом. Эффект был менее выражен при лечении больных с неврастенической симптоматикой; но у 3 из 4 больных с шизофренией и паранойей улучшения не было.

Химвич (1958) в большом обзоре «Фармакологические средства» дал физиологическое обоснование лечебному эффекту транквилизаторов, в том числе и бенактизина, как веществ, снижающих эмоциональное напряжение.

Клинические наблюдения многих авторов (Орси — Orsi, 1956; Гопкинс — Hopkins, 1956; Давиден — Davidan, 1957; Лоренс — Laurence, 1958; Колтай, Щораду — Koltay, Szorady, 1958 и др.) свидетельствуют, что назначение бенактизина (амизила) показано при беспокойствах, гиперэмотивности, особенно у нервных и гиперэмотивных детей, при болезненной внутренней напряженности и т. п. случаях.

Из сопоставлений электроэнцефалографических показателей и состояний больных психическими заболеваниями (Андерманн — Andermann, 1957, и др.) известно, что у больных

с плохо выражен
резерпина, паката
зина (амизила) са
нием и более стает
У больных же
вещества не изме
нии больных.

Для личностей
характерно отсутс
к пассивности и по
выраженным высо
локализуется в вис

По данным Ко
актизина в малых
несмотря на то, чт
ной деятельностью

В исследовани
больных маниакал
депрессией, показ
тизина (0,02—0,15
ция потенциалов с
низковольтная сим

В первой глава
детельствующие о
литиков на ц. н.
о возможности ис
в качестве антиде
бежной литератур
вопросу.

Так, Александ
нии бенактизином
прессивными пси
жили антидепресс
исследования, Ал
прессией наблюд
после назначения
нактизина в день

У некоторых
повышены до 4,8
больных наблюд
устранялись при

О благоприят
бенактизина (1
«Депрол» при ле
неза сообщается
Grazier, Patters
эффекте назнач

с плохо выраженным до начала лечения α -ритмом назначение резерпина, пакатала, хлорпромазина или малых доз бенактизина (амизила) обычно сопровождалось клиническим улучшением и более отчетливым проявлением α -ритма.

У больных же с отчетливо выраженной α -активностью эти вещества не изменяли ЭЭГ и не вызывали улучшений в состоянии больных.

Для личностей с постоянной умственной напряженностью характерно отсутствие α -ритма или его бледность. Переход к пассивности и податливости (депрессии) сопровождается ясно выраженным высоким ритмом α -волн. Последний лучше всего локализуется в височных долях.

По данным Коади и Джьюзбэри (1956), под влиянием бенактизина в малых дозах α -волны на ЭЭГ человека исчезают, несмотря на то, что человек в это время не поглощен умственной деятельностью.

В исследованиях Финка (Fink, 1960), проведенных на 90 больных маниакально-депрессивным психозом и инволюционной депрессией, показано, что после внутривенного введения бенактизина (0,02—0,15 мг/кг) наступала отчетливая десинхронизация потенциалов со снижением вольтажа, а иногда появлялась низковольтная симметричная активность.

В первой главе приведены экспериментальные данные, свидетельствующие об усиливающем влиянии центральных холинолитиков на ц. н. с. Все это вместе взятое позволяет полагать о возможности использования некоторых веществ этой группы в качестве антидепрессантных средств. В отечественной и зарубежной литературе уже имеются некоторые сведения по этому вопросу.

Так, Александер (1956), Раймонд, Лукас (1956) при лечении бенактизином (3—8 мг в день) больных маниакально-депрессивными психозами и старческими депрессиями обнаружили антидепрессантное действие бенактизина. Продолжая эти исследования, Александер (1958) на 35 больных с тяжелой депрессией наблюдал выздоровление и улучшение у 20 больных после назначения им 1,6 г мепробамата (мепротан) и 4 мг бенактизина в день в течение 2 недель — 6 месяцев.

У некоторых больных к концу лечения дозы веществ были повышены до 4,8 г мепротана и до 12 мг амизила в сутки. У 5 больных наблюдались побочные симптомы, которые легко устранялись при снижении доз веществ.

О благоприятных результатах применения такого сочетания бенактизина (1 мг) и мепробамата (400 мг) в виде таблеток «Депрол» при лечении 62 больных с депрессией различного генеза сообщается в работе Инкас, Фрайзера, Петтерсона (Incas, Frazier, Patterson, 1962). Имеются указания о хорошем эффекте назначения одного бенактизина (3—6 мг в день)

больным, безуспешно лечившимся ранее, при различного рода депрессиях и тревогах (Гардес, Лолэ, 1957, и др.).

И. В. Дмитриева (1962) приводит подробные данные наблюдений над больными с депрессивными состояниями различной природы и показывает, что под влиянием амизила (1—8 мг) в первую очередь наступало двигательное растормаживание (в первые же дни лечения), уменьшалось тоскливое настроение. Медленнее устранялось состояние вялости, апатии, но отчетливо улучшался сон, аппетит. У части больных под влиянием амизила наступил переход в маниакальную фазу.

Материалы этого краткого обзора работ с несомненностью показывают, что центральные холинолитики, в частности *амизил* (*бенактизин*), могут быть с успехом использованы для лечения больных различными психическими заболеваниями. Однако в группе центральных холинолитиков имеются вещества с более сильными, чем у амизила, М-холинолитическими свойствами, например метамизил, и вещества, которым присущи не только М-, но и Н-холинолитические свойства (например, спазмолитин, метилдифацил). Эти препараты обладают выраженными центральными холинолитическими свойствами, оказывают отчетливое транквилизирующее действие (П. П. Денисенко, Ю. М. Пратусевич, 1963).

Основываясь на данных применения бенактизина (амизила), а также на структурной и фармакологической близости к нему метамизила и метилдифацила, последние два препарата были переданы для клинического испытания в различные лечебные и научно-исследовательские учреждения Советского Союза. Результаты более чем трехлетнего клинического применения метамизила и метилдифацила частично уже опубликованы.

О. М. Туркевич, С. И. Данилюк, М. Л. Шехтман, М. С. Зеленская, Е. И. Липская, Д. И. Клигман (1962) провели специальные исследования терапевтического действия метамизила при лечении инволюционных и сосудистых психозов. Под наблюдением находились 33 больных в возрасте от 60 до 85 лет. Препарат вводили внутримышечно два раза в день по 5—20 мг в течение 15—35 дней. Характеристика больных и результаты лечения приведены в табл. 45 (по О. М. Туркевич с соавт., 1962 в).

Авторы отмечают, что «непосредственное седативное действие метилдифацила (метамизила) часто отмечалось уже через несколько минут после инъекции. Больные становились спокойнее, затем засыпали. Сон длился от одного до двух часов, а в некоторых случаях до 4 ч. После пробуждения больные чувствовали себя хорошо и оставались в течение нескольких часов спокойными, а через несколько дней лечения — спокойными были в течение всего дня. С больными, ранее недоступными, можно было вступить в контакт, они становились мягче, при-

Синдром

Речевое и двигательное возбуждение

Маниакальное возбуждение

Выраженная тревога и суетливость

Умеренная тревога с депрессией

Выраженный паркинсонизм

Всего .

ветливее, лучше у них нормализовались

Под влиянием лечения заболевания

из историй больных работами

Больная Д., 60 лет, с диагнозом

кардиосклероз с атеросклерозом коронарных артерий, гипертонической болезни, не

Таблица 45

Характеристика терапевтического воздействия метамизила на больных с различными синдромами и их изменения

Синдром	Всего больных	Из них		Терапевтический эффект		
		по формам психозов	число больных	выраженный стойкий седативный эффект во время и после окончания лечения	выраженный седативный эффект во время лечения и умеренный по окончании лечения	временный седативный эффект во время действия препарата
Речевое и двигательное возбуждение	13	Старческий психоз	6	2	2	2
		Артериосклероз головного мозга	6	4	2	—
	2	Пресенильный психоз	1	1	—	—
Маниакальное возбуждение		Артериосклероз головного мозга (маниакальный синдром)	2	2	—	—
Выраженная тревога, суеверность	14	Старческий психоз	6	4	2	—
		Артериосклероз головного мозга	5	3	1	—
		Пресенильный психоз	2	—	2	—
		Гипертонический психоз, гипертоническая болезнь II ст. с гипертоническими кризами	1	—	1	—
Умеренная тревога с депрессией	3	Пресенильный психоз	1	—	—	2
		Артериосклероз головного мозга	2	1	1	—
Выраженный паркинсонизм	1	Интоксикационный психоз	1	1	—	—
Всего . . .	33		33	18	11	4

ветливее, лучше осмысливали задаваемые вопросы и ситуацию, у них нормализовался ночной сон».

Под влиянием лечения метамизилом изменялось общее течение заболевания. В качестве иллюстрации приводим выписки из историй болезни, предоставленные в наше распоряжение авторами работы:

Больная Д., 66 лет, поступила в больницу 11/II 1960 г.; диагноз: склероз сосудов головного мозга со слабоумием, резко выраженный аортокоронарокардиосклероз атеросклеротический, аортомитральный порок атеросклеротического генеза, недостаточность кровообращения I степени. Сестра и брат

больной были душевнобольные. С 40 лет стала рассеянной, забывчивой, постепенно ухудшалась память. В течение последних 6 лет перестала справляться с привычной домашней работой, утратила самые элементарные навыки; не могла приготовить обед, обслуживать себя, стала неряшливой, суетливой, часто уходила из дому раздетая. Испытывала зрительные и слуховые галлюцинации. В отделении растеряна, дезориентирована, суетлива, тревожна, временами возбуждена и агрессивна, эмоционально лабильна, часто плачет, не удерживается в постели. Речевому контакту недоступна, не фиксирует внимания, на вопросы не может ответить из-за отсутствия запаса слов и афазических расстройств. Значительно снижена память на текущие и прошедшие события, кормится из рук персонала, неопрятна, ночью плохо спит.

Получала лечение метилдиазилом (метамизилом) в течение 42 дней с 27 апреля — 0,1%-ный от 1 до 10 мл, с 21 мая по 9 июня 1960 г. — 0,2%-ный от 6 до 4 мл на инъекцию два раза в день. Больная с первых дней лечения была переведена из палаты для беспокойных больных, стала спокойна, вежлива, приветлива, благодушна, выражение лица более осмысленное, охотно вступает в контакт, но из-за резкого обеднения запаса слов отвечает только на элементарные вопросы. Память остается сниженной на текущие и отдаленные события, имеются конфабуляции, несложные инструкции выполняет. В палате подметает пол, успокаивает плачущую больную, ночью спит хорошо, ест хорошо, опрятна.

Больная С., 68 лет, поступила в больницу 29 марта 1960 г. Диагноз: склероз сосудов головного мозга со слабоумием, аортокоронарокардиосклероз атеросклеротический. Работала в колхозе. Болеет в течение 2 лет. Заболела после психотравмы: стала задумчива, часто плакала, слышала по радио, якобы о ней говорят. В течение 3 месяцев лежала, не вставая, затем поднялась, пыталась помогать дочери в домашней работе, но не справлялась, совершала нелепые поступки. Стала неопрятна: не раздевалась. Заметно ухудшилась память. В отделении растеряна, дезориентирована, суетлива, тревожна, временами двигательное и речевое возбуждение; рвет белье, собирает постельные принадлежности в узел, куда-то стремится. Речевому контакту недоступна, не фиксирует внимания, вопросов не осмысливает, инструкций не выполняет, имеются аффективные расстройства, кушает плохо, кормится из рук персонала, неопрятна, ночью плохо спит.

Получала лечение метамизилом 0,1%-ным — от 1 до 10 мл и 0,2%-ным от 5 до 8 мл в течение 41 дня. Больная переведена из палаты для беспокойных больных через 10 дней после начала лечения. Исчезла тревога, суетливость, сознание ясное; стала доступна контакту, на некоторые вопросы стала отвечать по существу. Благодушна, слабодушна, память на текущие и прошлые события резко снижена, конфабულიрует. Имеются элементы критического отношения к своему состоянию: говорит, что она больная. Вежлива, благодарит врача. Элементарные инструкции выполняет. В отделении спокойна, большую часть дня лежит, с окружающими больными не общается. Обращается к персоналу, выражает желание выписаться домой, стала есть самостоятельно, опрятна, ночью спит хорошо.

Больная П., 63 лет, поступила в больницу 24 февраля 1960 г. Диагноз: старческий психоз, аортокоронарокардиосклероз атеросклеротический с недостаточностью кровообращения АII степени. Пенсионерка с 1950 г. В последние два года появилась подозрительность, скупость, стала сварливой, бранилась, стала заметно снижаться память, не справлялась с обычной домашней работой, периодически возбуждалась, не узнавала дочь, высказывала бредовые идеи преследования, временами отмечались зрительные галлюцинации стала неопрятной, собирала вещи в узел и уходила из дому.

В отделении растеряна, дезориентирована, тревожна, возбуждена, временами агрессивна, не удерживается на месте, ищет якобы пропавшие вещи, заглядывает под кровать, забирает одежду больных. Контакт недоступна, память резко снижена на текущие и отдаленные события. Эмоционально лабильна, высказывает бредовые идеи ущерба, плохо ест, ночью плохо спит.

После применения
выражения
После применения
на инъекции —
у больной сознания
исчезла тревога,
память немного
детства и юности
личности, трудов
с окружающими
ляет постель сла

В других
С. И. Данил
М. С. Зеленск
ральных холи
скольких соти
больнице им.
при состоянии
и аффективно
скими заболе
маниакально-д
старческим пс
ным психозом
(сердечно-сосу
травмы головн
дением.

Препараты
в дозах: метил
фацил от 0,05
нем — 20 дней
ляли инфильт
вызванного це
вали тяжести
значение снот
сходным межд
сильнее. Уже
больные успо
тревога, возб
обычно име
сколько дн
рез 7—10 д
ние (табл.
Авторы
выхода из
мизилом пр.
в течение 7-
чению метил
идей — полно.

После применения аминазина 9,125 г больная стала немного спокойнее, но выраженная тревога, растерянность, суетливость остались.

После применения 0,1%-ного раствора метамизила в дозах от 1 до 6 мл на инъекцию — 2 раза в день (0,001—0,006 г на инъекцию) в течение 23 дней у больной сознание прояснилось, выражение лица стало более осмысленным, исчезла тревога, стала контактной, эмоциональная лабильность оставалась, память немного улучшилась, из прошедшего хорошо помнит только период детства и юности. Внимание стало более устойчивым, сохранилось ядро личности, трудовые установки, стала вежливой, приветливой в обращении с окружающими, помогает в уборке палаты, беседует с больными, поправляет постель слабых больных. Ест хорошо, ночной сон нормализовался.

В других двух работах (О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба и С. И. Данилюк, 1962; О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба и М. С. Зеленская, 1962) приведены результаты применения центральных холинолитиков метамизила и метилдицила на нескольких сотнях больных в Киевской психоневрологической больнице им. И. П. Павлова. Препараты назначали больным при состоянии психомоторного возбуждения, ажитации, тревоги и аффективном напряжении у больных с различными психическими заболеваниями: шизофренией (кататоническая форма); маниакально-депрессивным психозом, пресенильным психозом, старческим психозом, атеросклеротическим психозом, реактивным психозом, психозом на почве соматических заболеваний (сердечно-сосудистый генез), остаточными явлениями закрытой травмы головного мозга с выраженным психомоторным возбуждением.

Препараты вводили внутримышечно один-два раза в день в дозах: метилдиазил (метамизил) от 0,001 до 0,04 г, метилдицил от 0,05 до 0,2 г. Курс лечения от 4 до 40 дней, в среднем — 20 дней. Инъекции препаратов безболезненны, не оставляли инфильтратов, легко переносились больными. После сна, вызванного центральными холинолитиками, больные не испытывали тяжести в голове и тошноты, обычно сопровождающих назначение снотворных и аминазина. Действие препаратов было сходным между собой, эффект метилдицила (метамизила) был сильнее. Уже через несколько минут после введения вещества больные успокаивались, некоторые затем засыпали. Исчезали тревога, возбуждение, раздражительность, злобность, которые обычно имели место. Нормализовался ночной сон. Через несколько дней после начала лечения, а у некоторых больных через 7—10 дней после окончания лечения наступало выздоровление (табл. 46, 47).

Авторы отмечают, что больным, у которых не было полного выхода из болезни, после снятия тревоги и беспокойства метамизилом применяли малые дозы аминазина по 50—75 мг в сутки в течение 7—10 дней, под влиянием чего не поддававшиеся лечению метилдиазилом симптомы — галлюцинации и бредовые идеи — полностью прекратились.

Таблица 46

**Характеристика седативного воздействия медифацила
(метилдифацила) на различные синдромы**

Синдром	Всего больных	Из них		Терапевтический эффект	
		по формам психозов	число больных	стойкий седативный эффект	седативный эффект во время действия препарата
Выраженная ажитация и тревога	5	Пресенильный психоз	5	5	—
Маниакальное возбуждение	1	МДП (маниакальная фаза)	1	1	—
Психомоторное возбуждение	6	Шизофрения	4	3	1
Умеренная тревога с преобладанием депрессии	1	Соматогенный психоз	2	2	—
		МДП (депрессивная фаза)	1	—	1
Всего . . .	13		13	11	2

Ниже мы приводим несколько примеров из работы этих авторов, свидетельствующих об успешном применении центральных холинолитиков.

Больная Ф., 61 года, поступила в больницу 4/III 1960 г. Диагноз: пресенильный психоз. Галлюцинаторно-параноидный синдром. В прошлом перенесла малярию, заболевание сердца. С 1956 г. не работает — до этого работала много и тяжело, стойчески переносила ряд жизненных трудностей (смерть мужа, тяжелую операцию дочери). По характеру — общительная, стеническая личность. Климакс окончился несколько лет тому назад, прошел спокойно. Психически заболевает впервые; в течение месяца до поступления — бессонница, тревога, страх; появились мысли, что уничтожат всю семью.

В клинике испытывает слуховые галлюцинации, вторичные бредовые идеи преследования. Состояние выраженной тревоги, ажитации, безумолку кричит, причитает, просит спасти ее, детей, не уничтожать ее семью и т. д.

Получала малые дозы инсулина, кислород под кожу, на ночь — снотворные. Состояние не улучшалось. С 14/III начато лечение метилдиазилом: по 1 мл 0,1%-ный затем 0,2%-ный раствор. Состояние вначале улучшалось непосредственно после инъекции: больная успокаивалась, засыпала. К вечеру тревога вновь возвращалась. Постепенно состояние стало улучшаться и вне инъекции, хотя галлюцинации и имели место, но они были менее выражены, меньше влияли на поведение. Не было тревоги, ажитации. Восстановился ночной сон, улучшился аппетит. Метилдиазил отменен 29/III. После этого с 1 по 13 апреля 1960 г. в течение 10 дней больная получала аминазин — 50 — 100 мг, 13 апреля выписана домой в хорошем состоянии, с критическим отношением к болезни.

Больная К., 59 лет, поступила в больницу 2/XI 1959 г. Диагноз: соматогенный психоз в связи с сердечно-сосудистой недостаточностью (застой,

Таблица 47

**Характеристика терапевтического воздействия
метамизила на различные синдромы**

Синдром	Всего больных	Из них		Терапевтический эффект		
		по формам психоза	число больных	выздоровле- ние	стойкий седа- тивный эффект	седативный эффект во время действия препарата
Выраженная ажитация и тревога	15	Пресенильный психоз МДП* (депрессивная фаза)	10	2	7	1
Аментивно-делириозный	12	Соматогенный психоз	5	—	5	—
		Реактивный психоз .	10	8	2	—
Маниакальное возбуждение	13	МДП (маниакальная фаза)	2	1	1	—
Кататоническое возбуждение	4	Шизофрения	13	7	2	4
Аффективное возбуждение, дисфории, агрессии	3	Травматическая энцефалопатия	4	—	4	—
Умеренная тревога с преобладанием депрессии	12	МДП (депрессивная фаза)	3	2	1	—
		Пресенильный психоз	5	—	5	—
		Невротическое состояние	5	—	—	5
		Реактивное состояние	1	—	1	—
Ипохондрический синдром с умеренной тревогой	1	Невротическое состояние	1	—	—	1
		Невротическое состояние	1	—	1	—
Всего	60	—	60	20	29	11

* Маниакально-депрессивный психоз.

отек, гипоксия), легочно-сердечная недостаточность в степени II, Б-III, выраженный атеросклероз, резко выраженная кахексия. В детстве перенесла корь, скарлатину, с 1941 г. часто болеет воспалением легких, ангиной, жаловалась на боли в суставах. Не работала, была домохозяйкой, замужем, имела 5 детей. Menses прекратились в 46 лет, климакс перенесла хорошо. В августе 1959 г. заболела воспалением легких в тяжелой форме; в период реконвалесценции перенесла психотравму — узнала о смерти внучки. В этот же день возникло состояние возбуждения, бранилась, не принимала пищу, лекарства, не спала. С 16/X по 2/IX 1959 г. находилась на лечении в психоневрологической больнице в г. Ромнах; отсюда была переведена в нашу больницу в тяжелом состоянии с аментивно-делириозным синдромом. Больная возбуждена, многоречива, речь бессвязна, контакту недоступна, гневлива, раздражительна, дезориентирована. Лечащего врача принимает за

дочь, окружающих — за знакомых, говорит, что ей 33 года, иногда в поведении и высказываниях проявляется аффект страха: кричит «спасите», что ее хотят убить, с ужасом смотрит на окружающих, называя их ведьмами, чертями. Отказывается от еды; при попытке накормить — возбуждается, оказывает сопротивление, кормится через зонд, неопытна. Ночью плохо спит.

Больная находится в тяжелом соматическом состоянии: температура тела повышена до 39° , резко истощена, кахексия, цианоз слизистых, конечностей, пастозность лица, отеки на ногах, кистях, тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке, экстрасистолическая аритмия. В легких большое количество влажных хрипов, печень увеличена, болезненна при пальпации. Артериальное давление вначале 160/90, затем 140/60, пульс 108 в 1 мин, аритмичный. Нервная система — без особых изменений.

Несмотря на лечение (антибиотики, сердечные, платифиллин, папаверин, пиявки, кислород, витамин B_1 , B_{12} , периодически меркузал, аминазин по 25—50 мг — 4 дня), психическое и соматическое состояние не улучшалось, за исключением, некоторого уменьшения отеков.

С 7 по 24/XII 1959 г. (16 дней) проведено лечение 0,3%-ным раствором метилдиазила (метамизила) от 1 до 2 мл внутримышечно. После первой инъекции стала на несколько часов спокойнее. После третьей инъекции — спокойна в течение всего дня, сознание прояснилось, стала правильно отвечать на вопросы, сказала, что плохо себя чувствует, просит организовать консилиум. На 4-й день лечения — спокойна, появился аппетит, стала сама есть, приветлива, вежлива в обращении с персоналом. Через неделю отмечается заметное улучшение психического и соматического состояния. Спокойна, на некоторые вопросы отвечает правильно, но есть еще неправильная трактовка ситуации: считает, что находится в церкви, что ей 33 года, имеются нарушения памяти. Ест сама, опрятна. Исчезли аритмия, цианоз, сошли отеки. Через две недели — спокойна, упорядочена в поведении, появилась критика к пережитому состоянию и болезненным высказываниям. Просит выписать ее домой, вежлива, благодарит персонал за уход и лечение. Ночью спит без сновидений. В течение последующих трех недель временами наблюдалась кратковременная тревога в связи с ухудшением соматического состояния (пневмония).

К 15/III 1960 г. полностью вышла из состояния психоза, переведена для дальнейшего лечения в терапевтическое отделение.

В этом случае видно благоприятное влияние метамизила не только на тяжелую психотическую симптоматику, но и на тяжелое соматическое заболевание (сердечно-легочная недостаточность) благодаря купированию возбуждения.

Из 103 больных, получавших метамизил, 20 вышли из состояния психоза, у 67 был отмечен стойкий седативный эффект, а у остальных 16 больных седативный эффект наблюдался только во время действия препарата.

В группе больных, леченных метилдифацилом, стойкий седативный эффект получен у 28 из 33 больных, а у остальных (5) благоприятный эффект продолжался только в течение нескольких часов после введения вещества.

Авторы особо отмечают, что применение метилдиазила (метамизила) усиливало эффективность лечения больных другими средствами (аминазин, инсулин и т. п.). Кроме облегчения психического состояния, назначение центральных холинолитиков улучшало соматическое состояние (нормализация сна, повышение аппетита, исчезновение отеков, цианоза, аритмий).

У больной П. с 2-й
в большой дозе
3-й короткой ку
А. из психоза
автор).
Больная П. с 2-й
дрожавшая форма, на
ступила в Киевскую п
ная метамизилом по
65 г, 3 сеанса рентгено
3 новокаиновые пара
в малых и в 13 случа
повторно 17,7 г амиз
кратковременное незна
веден курс лечения м
устранить, но смягчив б
1960 г. лечение малым
личестве 3,050 г) — ул
выписана домой.
Основные выводы:
щему: «1) Метамиз
действует значител
тивные препараты,
обычно имеют ме
влиянием метамизи
лась память, норм
элементы критическ
мизила наблюдалос
казателей (М. Л.
после назначения
соотношение лецит
первого, исчезала
«рови».
Ф. И. Случевски
залом 17 больных
психоз, психозы
мозга). Им специа
певтическом отноше
дами «активной тер
ких больных являю
фективности приме
Препарат приме
рентерально. Курс
сичев.
У 9 из 17 беспок
исе улучшение. Бо
новились спокойне
рными, у ни
ствиям. У б

У больных шизофренией, у которых аминазин и инсулин в больших дозах не давали эффекта, после применения метамизила короткий курс лечения этими же средствами привел к выходу из психоза (приводим пример из другой работы этих авторов).

Больная П., с давностью заболевания свыше 3 лет (параноидно-ипохондрическая форма), находившаяся в состоянии возбуждения и агрессии, поступила в Киевскую психоневрологическую больницу 6/XII 1957 г. До лечения метамизилом получала: аминазин — 10 г, 3 сеанса ЭКТ, сульфазин — 65 г, 3 сеанса рентгенотерапии, курс 2%-ного раствора новокаина по Пархону, 3 новокаиновые параренальные блокады, курс АЦС (3 инъекции), инсулин — в малых и в 13 случаях в коматозных дозах (13 ком), медикаментозный сон, повторно 17,7 г аминазина. После применения каждого из этих средств было кратковременное незначительное улучшение. В начале 1960 г. больной проведен курс лечения метамизилом, который оказал седативный эффект, не устранив, но смягчив бредовые идеи. Проведенное после этого со 2 по 23/III 1960 г. лечение малыми дозами аминазина — от 50 до 250 мг (всего в количестве 3,050 г) — улучшило состояние больной настолько, что она была выписана домой.

Основные выводы, сделанные авторами, сводятся к следующему: «1) Метамизил является хорошим седативным средством, действует значительно активнее, чем аминазин и другие седативные препараты, но не вызывает тех осложнений, которые обычно имеют место при пользовании аминазином. 2) Под влиянием метамизила исчезала спутанность сознания, улучшалась память, нормализовалось поведение больных, появлялись элементы критического отношения. 3) После применения метамизила наблюдалось улучшение электрокардиографических показателей (М. Л. Шехтман, 1961). У лиц пожилого возраста после назначения метамизила улучшался обмен веществ, соотношение лецитина и холестерина изменялось в пользу первого, исчезала тенденция к повышению свертываемости крови».

Ф. И. Случевский (1960, 1962) осуществил лечение метамизилом 17 больных (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, психозы при органических поражениях головного мозга). Им специально подбирались наиболее трудные в терапевтическом отношении больные, безуспешно леченные всеми видами «активной терапии», так как изменения в состоянии у таких больных являются наиболее убедительными при оценке эффективности применяемого препарата.

Препарат назначался внутрь в дозе 0,001—0,06 г или парентерально. Курс лечения продолжался от 3 недель до 2 месяцев.

У 9 из 17 беспокойных больных наблюдалось внутрибольничное улучшение. Больные с кататоническим возбуждением становились спокойнее, подчинялись режиму отделения, были опрятными, у них исчезали тенденции к разрушительным действиям. У больных с тревожным и галлюцинаторно-бредовым

состоянием снижалась интенсивность тревоги и аффективное напряжение. В качестве иллюстрации мы заимствуем из работы Ф. И. Случевского одну выписку из истории болезни.

Больной М., 1932 года рождения. Находился в 3-й психиатрической больнице г. Ленинграда с 13/VIII 1959 г. по 22/IV 1960 г. Диагноз: органическое поражение головного мозга (энцефалит) с интермиттирующими психотическими вспышками.

Впервые заболел психически в 1947 г. Многократно находился в психиатрических больницах. Психотические состояния однотипны: картина расстроенного сознания, сопровождающаяся либо выраженным моторным беспокойством, либо ступорозным состоянием. Перед настоящим поступлением в больницу перестал спать, появилась тревога, стало быстро нарастать состояние психотического беспокойства.

Психическое состояние: полностью дезориентирован в месте, времени и окружающих лицах. Тревожен, речь бессвязна, стремиться куда-то бежать, себя не обслуживает, обнажается. По-видимому, галлюцинирует.

Неврологически: грубых очагов симптомов органического поражения ц. н. с. не выявлено.

Соматически: ожирение, внутренние органы и данные лабораторного анализа без каких-либо отклонений от нормы.

С 12 октября 1959 г. начата терапия метамизилом. Уже через несколько дней состояние больного стало заметно улучшаться: больной стал больше находиться в постели, легче подчиняться режиму отделения. Затем стал элементарно себя обслуживать, пользоваться одеждой, однако продолжал оставаться в психотическом состоянии.

В целях проверки, не является ли отмеченное улучшение в состоянии больного «спонтанным», 3 и 4 ноября 1959 г. метамизил был отменен. Сразу же резкоросло состояние психомоторного возбуждения. Продолжение лечения привело к отчетливому улучшению состояния больного. В дальнейшем оно прогрессивно улучшалось, и 19 декабря 1959 г. терапия метамизилом была закончена. Было достигнуто состояние стойкого улучшения.

Автор подчеркивает, что лечению метамизилом подвергались крайне резистентные ко всем видам терапии больные, и потому, несмотря на небольшое количество наблюдений, позволил себе сделать следующее заключение: «Учитывая малую токсичность и быстрый эффект при однократном введении, следует считать целесообразным применение метамизила при состояниях острого кратковременного психомоторного возбуждения (возбуждения у психопатов, сумеречные состояния сознания и т. д.), при которых чаще всего применяются несравненно более токсичные вещества. Систематическое применение метамизила нужно считать показанным при длительных состояниях возбуждения, особенно в тех случаях, где аминазин не дает эффекта».

Как видно, данные Ф. И. Случевского полностью совпадают с данными других авторов. Интересно отметить, что сделанный им вывод о целесообразности применения метамизила при острых состояниях психомоторного возбуждения, а также при сумеречных состояниях клинически получил хорошее подтверждение, о чем мы уже упоминали ранее (сообщение проф. Г. М. Гуревича из Харькова, А. И. Трещинского из Киева; Р. И. Золотницкий и В. М. Бляхер, 1961, и др.).

На кафедре психиатрии
Института (зав. — пр.
Д. Н. Исасовым и Р.
лечебного эффекта
различного возраста
В группе взрослых
на-депрессивном, га-
синдромах различно
лепсии. Среди детей
больные с психомо-
проявлениями.

Оптимальными
0,003 г, для взросл
Продолжительность
и эффективности пр
трех месяцев.

Согласно официа
кафедры, особенно
лечения метамизилом
состоянием, наименьш
ных с маниакальн
у 11 человек отмече
шение, у 18 боль
у остальных больных

При лечении бол
лучен при невротиче
при эффективной н
В целом в этой груп
ние было отмечено у

Авторы подчерки
здоровья побочных
значении метамизил
и аминазина отмече
ществ, что позволял
и получать выражен

Центральные хол
ними свойствами (с
зуются в психиатрии
санец, С. Н. Зеленск
лечения 0,25%-ный
ных блокад (по 100
делю, всего 5—7 бл

спазмолитина по 0,3
Препарат был
ными формами
16 п. п. Ден

На кафедре психиатрии Ленинградского педиатрического института (зав. — проф. С. С. Мнухин) А. И. Барыкиной, Д. Н. Исаевым и Р. Х. Вельшикаевым было проведено изучение лечебного эффекта метамизила на 77 больных: 52 женщинах различного возраста и 25 детях в возрасте от 8 до 15 лет.

В группе взрослых больных препарат назначали при тревожно-депрессивном, галлюцинаторно-бредовом, гипоманиакальном синдромах различного происхождения, при шизофрении и эпилепсии. Среди детей были невропаты, психопаты, олигофрены, больные с психомоторным беспокойством, гиперсексуальными проявлениями.

Оптимальными разовыми дозами для детей были 0,002—0,003 г, для взрослых — 0,006—0,008 г два-три раза в сутки. Продолжительность лечения зависела от тяжести заболевания и эффективности препарата и колебалась от двух недель до трех месяцев.

Согласно официальному отчету, полученному нами от этой кафедры, особенно благоприятный результат был получен при лечении метамизилом больных с тревожно-депрессивным состоянием, наименьший эффект наблюдался при лечении больных с маниакальным синдромом. Из 52 взрослых больных у 11 человек отмечено выздоровление или значительное улучшение, у 18 больных наблюдалось улучшение состояния, у остальных больных эффект был преходящим.

При лечении больных детей наилучший результат был получен при невротической симптоматике, при гиперсексуализме, при эффективной неустойчивости различного происхождения. В целом в этой группе выздоровление и значительное улучшение было отмечено у 17 из 25 больных.

Авторы подчеркивают отсутствие каких-либо опасных для здоровья побочных явлений и осложнений при длительном назначении метамизила. При совместном применении метамизила и аминазина отмечено взаимное потенцирование действия веществ, что позволяло уменьшать их дозы (особенно аминазина) и получать выраженный терапевтический эффект.

Центральные холинолитики с преимущественно антиникотинными свойствами (спазмолитин, арпенал и др.) также используются в психиатрии. О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба, О. Т. Писанец, С. Н. Зеленский, Л. С. Ушаренко (1962) применяли для лечения 0,25%-ный раствор спазмолитина в форме окопочечных блокад (по 100 мл в область каждой почки 2 раза в неделю, всего 5—7 блокад), а также 0,5—1 и 2%-ный раствор спазмолитина по 0,3—1,2 мл внутримышечно, в среднем 20 инъекций на курс лечения.

Препарат был использован для лечения 72 больных различными формами психозов. Распределение больных по формам

заболеваний и результаты лечения отражены в табл. 48 (по О. М. Туркевич с соавт., 1962).

Таблица 48

Эффективность лечения дифацилом

Название заболевания	Всего больных	Терапевтический эффект		
		выздоровление или значительное улучшение	временное небольшое улучшение	без изменений
Маниакально-депрессивный психоз:				
(маниакальная фаза)	43	34	6	3
(депрессивная фаза)	4	—	—	4
Шизофрения	10	3	—	7
Прочие психозы (экзогенные, инволюционные, органические заболевания ц. н. с. и пр.)	15	8	3	4
Всего . . .	72	45	9	18

В заключение нам хотелось бы остановиться еще на одной возможности применения центральных холинолитиков в психиатрии.

При изложении экспериментальной части исследований мы указывали на возможность применения метамизила при лечении пристрастия к некоторым лекарственным веществам. Кроме того, факт взаимного антагонизма возбуждающего действия морфина и угнетающего действия метамизила на ц. н. с. нуждался в дополнительной проверке, а именно: проявляется ли такой антагонизм действия на психическую сферу деятельности человека. Выяснить этот вопрос можно было только на людях, испытавших на себе (переживших) состояние лекарственной эйфории.

Первые наблюдения были проведены по нашей просьбе профессором Т. Я. Хвиливицким в Психоневрологическом институте им. Бехтерева. Введение больному заведомо эффективной дозы морфина в одном шприце с метамизилом не вызвало состояния эйфории. Дальнейшее изучение комбинированного применения морфина и метамизила больным было выполнено врачом И. Я. Гурвич. 10 больным 43 раза вводили морфин в эффективных (т. е. вызывающих при применении одного морфина состояние эйфории) дозах совместно с метамизилом (в одном шприце). Во всех случаях не было отмечено проявления состояния эйфории (по заявлению больных, «прихода не было»).

Врач И. Я. Гурвич (П. П. Денисенко и И. Я. Гурвич, 1962) провела на этих же больных лечение, комбинируя малые дозы морфина с метамизилом.

Лечение начинали с определения индивидуальных эффективных доз морфина и метамизила. Препараты вводили в одном шприце подкожно. Оптимальной комбинацией считали такую, которая в первый день полностью устраняла все тягостные явления (количество морфина при этом не превышало 0,02 г, а метамизила — от 0,001 г до 0,005 г на инъекцию).

В зависимости от состояния больного смесь морфина и метамизила вводили 2—3 раза в сутки. Первые 1—3 дня суточная доза морфина была 0,06—0,04 г, затем дозу морфина уменьшали в среднем на половину каждые два дня, вплоть до полной отмены морфина. Доза метамизила, как правило, оставалась неизменной. В некоторых случаях, когда снижение доз морфина сопровождалось возникновением физического недомогания, мы повышали дозу метамизила (но не выше чем 0,01 г на инъекцию) и тем самым купировали болезненные явления при сниженных дозах морфина.

В ряде случаев, когда при одной или двух инъекциях смеси в течение суток в промежутках между введением препаратов состояние больного ухудшалось, последнее удавалось улучшить одним метамизилом в установленной ранее для данного больного дозе.

Наблюдения позволили выявить еще одну особенность действия центрального холинолитика метамизила: морфин в любых дозах при сочетании с метамизилом не вызывал эйфории.

Преимущества предложенного метода лечения видны из следующего сравнения:

	Один морфин	Морфин + метамизил
Число больных	10	10
Дозы морфина одномоментно	0,05	0,01
(минимально) в сутки	0,1	0,05
Эйфория	10	0
Тягостные симптомы (в период лечения)	8	1 (+2)
Продолжительность лечения (в днях)	6—10	5—8
Тягостные симптомы после отмены инъекции	6	2

Подводя итог изложенному, можно сказать, что клиническое применение новых и некоторых известных ранее веществ, отнесенных нами в группу центральных холинолитиков, показало:

1. Амизил, метамизил, метилдифацил и спазмолитин оказывают благоприятный терапевтический эффект при различных психических заболеваниях, характеризующихся выраженным психомоторным возбуждением, ажитацией (различного происхождения

психозы, некоторые формы шизофрении), при гиперсексуальности и т. п.

2. Возрастные границы применения центральнодействующих холинолитиков, очевидно, могут быть значительно расширены, поскольку такой препарат, как метамизил, оказывал благоприятный лечебный эффект при назначении больным в возрасте от полутора до 15 лет и от 60 до 85 лет.

3. Вещества, относящиеся к группе центральных холинолитиков, могут найти более широкое применение в невропатологии при лечении гиперкинезов центрального происхождения, в частности при лечении детских церебральных параличей, некоторых форм миотоний, сумеречных состояний. Заслуживает внимания возможность применения с лечебной целью этих веществ при черепномозговых травмах и кровоизлияниях в мозг для устранения неврологических нарушений и отека мозга.

4. Лечение больных с дополнением метамизила к морфину позволяет устранять тягостные симптомы при уменьшенных дозах последнего и предотвращает возникновение морфинной эйфории.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ В ТЕРАПИИ ВНУТРЕННИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТОКСИКОЛОГИИ

Из многочисленных экспериментальных и клинических данных, изложенных в предыдущих разделах, легко сделать предположение о возможности использования центральных холинолитиков в терапевтической клинике в качестве седативных и транквилизирующих средств, веществ для устранения болей, нормализации сна и т. д. Однако эти ценные качества препаратов центрального холинолитического действия далеко еще не полностью используются в клинике внутренних болезней. Пока что мало применяются эти соединения в качестве транквилизаторов для устранения чувства страха, напряженности, волнений, для усиления действия снотворных, анальгетиков. Своеобразие центрального и периферического действия центральных холинолитиков позволяет надеяться на возможность успешного их использования при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, при бронхиальной астме и т. д.

Как известно, в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также других заболеваний органов пищеварительной системы широкое применение нашли холинолитики группы атропина, а за последние годы — ганглиоблокаторы. Эти вещества угнетают избыточную секрецию желудка и нормализуют его двигательную деятельность, снимая благодаря выраженному тормозному действию на эти функции болевой

синдром. Однако назначение при язвенной болезни одних только ганглиоблокаторов или атропина не удовлетворяет, как нам кажется, требований патогенетической терапии. С помощью таких препаратов мы можем нарушить дугу патологических рефлексов только в одном, эффекторном, звене, создавая таким образом покой больному органу. Сама же центральная нервная система в таких условиях остается не защищенной от центростремительной импульсации (П. П. Денисенко, 1961з), центральное звено патологических рефлексов не подвергается прямому воздействию, влияние на психику больного также косвенное. Все это вместе взятое является одной из многочисленных причин частых рецидивов при весьма благоприятном исходе (непосредственном эффекте лечения ганглиолитиками больных язвенной болезнью).

Прямое успокаивающее воздействие на психику больного, предохранение ц. н. с. от потока патологических интероцептивных импульсов и т. д. может быть осуществлено с помощью веществ, избирательно блокирующих передачу нервных импульсов в центральных синапсах, что было экспериментально доказано нами и другими исследователями.

Привлекают внимание и другие особенности действия центральных холинолитиков, а именно способность ускорять угасание вегетативных условных рефлексов и оказывать периферический холинолитический и спазмолитический, антигистаминный эффект. Снятие условнорефлекторных наслоений, развивающихся обычно при язвенном и других заболеваниях, вероятно, должно способствовать более быстрому и стойкому излечению.

Необходимо указать еще на одну особенность действия центральных холинолитиков, убедительно показанную в экспериментальных работах, выполненных под руководством действительного члена АМН СССР профессора С. В. Аничкова. В экспериментах на различных животных с применением меченых атомов было показано, что препараты центрального холинолитического действия могут изменять интенсивность трофических процессов в тканях желудка и других внутренних органов (С. В. Аничков и И. С. Заводская, 1965).

При одновременном назначении ганглиоблокаторов и центральных холинолитиков отмечается более выраженный периферический холинолитический и спазмолитический эффект, уменьшение потока импульсов, достигающих высших отделов центральной нервной системы, благоприятное успокаивающее воздействие на психику, существенное ослабление побочного действия ганглиолитиков (гипотензивная реакция проявляется медленнее). Экспериментальные данные и некоторые клинические наблюдения давали основание предполагать, что сочетание веществ этих двух групп холинолитиков в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта даст более

высокий терапевтический эффект, чем применение каких-либо одних средств этого класса.

В литературе уже имеются указания на благоприятное действие при язвенной болезни веществ, принадлежащих к группе центральных холинолитиков, тропацина, спазмолитина, пентафена, арпенала, апрофена и др. (С. В. Базанова и К. И. Киселева, 1955; И. В. Жердин и К. П. Коробкова, 1956; А. Т. Поваляева, 1958; Р. Ф. Аносова, 1958; А. Р. Лужис, 1959; М. П. Семенова, 1959; М. Д. Заикина, З. С. Покровская, 1960; К. Д. Чайка, 1962, и др.). Однако для получения выраженного периферического холинолитического эффекта эти вещества назначаются в довольно больших дозах (0,01—0,3 г внутрь), таких, которые являются уже высокими по центральному действию, вызывают чувство головокружения, своеобразного «опьянения», что расценивается клиницистами как побочные эффекты (Ашер — Asher, 1959; Бакрак, Роуэн, Холстед, Шапиро, Холмстром, Прайс — Bachrach, Rowen, Holsted, Schapiro, Holmström, Price, 1954; М. Я. Михельсон, 1957; А. Р. Лужис, 1959).

Для устранения «побочного действия» пентафена, арпенала, спазмолитина (т. е. центрального действия) предложено использовать их четвертичные аналоги (М. Я. Михельсон, 1957; М. И. Видре, 1959, и др.). Такой подход к проблеме фармакотерапии язвенной болезни нам кажется не совсем правильным. Разумеется, что четвертичными соединениями, как сильными холинолитиками периферического действия, можно пользоваться, но в таких случаях рационально было бы назначать и третичные соединения в малых дозах, в расчете на умеренный центральный эффект, без нарушения нормального состояния (самочувствия) больных.

Клинические испытания метамизила и метилдифацила в качестве лечебных средств при язвенной болезни показали (частично работы опубликованы: М. Г. Малкина и А. М. Розовский, 1962; Ц. Г. Масевич и М. Н. Махсумов, 1962; В. С. Залмененок, 1963; А. М. Розовский, 1963, и др.), что препараты при длительном применении оказывали положительное влияние не только на функциональное состояние желудка, но и на клиническое течение заболевания. Положительный эффект от применения метамизила и метилдифацила (внутримышечно) проявлялся в нормализации нарушенных функций желудка: снижение повышенной кислотообразующей, ферментообразующей функций, а также уменьшение содержания мукопротеинов желудочного сока. По скорости устранения болевого симптома, диспептических явлений метамизил и метилдифацил мало отличаются от ганглиоблокирующих средств (табл. 49). Рентгенологический контроль показал, что к концу курса лечения метамизилом «ниша» исчезла полностью у большей половины больных (см. табл. 49).

Лечебный эффект метамизила при язвенной болезни

Автор и год	Количество больных	Дозы препарата в мг в сутки	Продолжительность лечения в днях	Терапевтический эффект	
				исчезновение ниши	ремиссия
Масевич Ц. Г. и Махсумов М. Н., 1962	27	3—15	25—35	У 14 из 27	23
Малкина М. Г. и А. М. Розовский, 1962	35	25—20	6—40	» 14 » 26	80
Залманенок В. С., 1963	55	2—5	25	» 24 » 40	47
Розовский А. М., 1963	65	25—5	20—35	» 32 » 46	46

Эти результаты можно рассматривать только как первый этап работы, а именно как проверку лечебного эффекта препаратов, применяемых в чистом виде. Главная же цель — изучение влияния центральных холинолитиков на терапевтический эффект других средств и на отдаленные результаты лечения. По данным А. М. Розовского (1963), стойкая ремиссия, возникшая при лечении метамизилом у 46 из 65 больных, удерживается уже в течение 3 лет (периодические осмотры больных продолжаются). При комбинированном применении центральных холинолитиков с другими средствами (беллоид, гексоний, переливание крови и т. д.) наблюдался более выраженный клинический эффект. Последнее обусловлено тем, что при сочетании различных лекарственных препаратов и методов лечения подвергаются влиянию различные звенья сложного комплекса (механизма) болезни и различные функциональные системы больного организма. В этом и заключается, на наш взгляд, рациональная сущность комбинированного применения веществ.

В. С. Залманенок (1963) на 175 больных провел наблюдения сравнительного лечебного эффекта одного гексония, метамизила и комбинации этих веществ. При совместном применении центрального холинолитика метамизила и ганглиолитика гексония препараты назначались в уменьшенных в 2 раза дозах, т. е. 0,0005—0,001 метамизила и 0,01—0,02 гексония на одну инъекцию.

Как видно из табл. 50, терапевтический эффект комбинированного лечения был намного выше, чем в контрольной группе. Важно отметить, что так называемые *побочные явления*, иногда возникающие при употреблении одного метамизила (головокружение, мелькание мушек, легкое опьянение и т. п.) или одного гексония (гипотензивный эффект, слабость и др.), при сочетанном применении этих веществ не возникали.

Таблица 50

Сравнительные данные лечебного действия метамизила,
гексония и их комбинации

	Количество больных	Терапевтический эффект			
		исчезновение «ниши»	стойкая ремиссия	нестойкая ремиссия	без поло- житель- ного эффекта
Без холинолитиков	60	—	33 (55%)	23 (38%)	4 (7%)
Метамизил	55	У 24 из 40 (60%)	47 (93%)	4 (7%)	—
Метамизил + гексоний	50	У 21 из 29 (71%)	47 (94%)	3 (6%)	—

В клинике, руководимой членом-корреспондентом АМН СССР профессором С. М. Рыссом (Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт), на большом количестве больных проверили лечебный эффект метамизила при спастических коликах. Хорошее терапевтическое действие метамизила тем более доказательно, что во многих случаях препарат принес облегчение таким больным, назначение которым обычных спазмолитических средств (папаверин, атропин и т. д.) было неэффективным.

Можно предполагать, что хорошие результаты применения метамизила при спастических коликах обусловлены в большей степени его центральными холинолитическими свойствами, так как в отношении периферических систем он слабее атропина, а последний не устранял основных симптомов заболевания.

Мы намеренно ограничили рассмотрение вопроса использования центральных холинолитиков в терапии желудочно-кишечного тракта, поскольку он широко обсуждается в монографии действительного члена АМН СССР профессора С. В. Аничкова и И. С. Заводской (1965). В арсенале лекарственных средств, употребляющихся при лечении бронхиальной астмы, имеются две большие группы веществ, снижающих тонус бронхиальной мускулатуры: препараты группы адреналина и препараты группы атропина. Клиническое применение атропина несколько ограничено вследствие выраженного побочного действия последнего — сухость слизистых, нарушение зрения и т. п. (П. К. Булатов, 1954).

Известно, что бронхоспазм, вызванный раздражением определенных участков дна IV желудочка, купируется легче всего, а в некоторых случаях исключительно только центральными холинолитиками. При этом играет роль способность веществ оказывать блокирующее влияние на центральные и на периферические холинореактивные системы.

Все это в целом создало теоретические и экспериментальные предпосылки для использования в терапии бронхиальной астмы веществ, оказывающих периферическое атропиноподобное и ганглиоблокирующее, спазмолитическое и выраженное центральное холинолитическое действие (Е. П. Успенская, 1953, 1954, 1955, 1956; Е. П. Кумкова, 1956; М. Д. Машковский и С. С. Либерман, 1954; К. Г. Урбанюк, Л. Н. Чернышева, 1957, и др.).

Е. П. Кумкова (1955) при назначении больным бронхиальной астмой тропацина по 0,01 г три-четыре раза в день в течение 20—30 дней наблюдала хороший непосредственный эффект, а у 12 из 25 больных был отмечен стойкий положительный результат лечения.

Лечебное действие тропацина (6—12 мг три раза в день) при бронхиальной астме описано К. Г. Урбанюк, Л. Н. Чернышевой (1957), Н. Д. Плишкиной (1958) и др.

А. Т. Симонян, А. М. Аветисян, А. А. Мелик-Аданян (1958) использовали арпенал для лечения 30 больных бронхиальной астмой. Препарат вводили подкожно по 10—20 мг три раза в день. Применение препарата быстро купировало все приступы удушья, облегчало дыхание при астматоидных состояниях, увеличивало жизненную емкость легких. Побочных явлений не было отмечено.

Е. П. Успенская (1957) провела клинические наблюдения по терапевтическому эффекту применения пентафена 40 больных бронхиальной астмой (с давностью заболеваний более 5 лет у половины больных). Средняя однократная доза пентафена — 50 мг, средняя суточная доза — 100—200 мг при подкожном, внутримышечном введении, а также при назначении внутрь.

Результаты терапевтического действия были следующие: хороший терапевтический эффект — у 21 человека, удовлетворительный — у 10, непосредственный, но нестойкий лечебный эффект — у 5 и только у 4 больных не было отмечено заметного положительного эффекта при назначении пентафена.

Применение веществ с центральным холинолитическим действием приносит значительное облегчение уже в первые дни лечения, особенно у больных, длительное время находившихся в тяжелом астматическом состоянии. Е. П. Успенская приводит такой пример:

Больная А., 51 года, инвалид II группы, в прошлом — переплетчица (ист. бол. № 17 292). С 1945 г. переносила ежегодно «частые гриппы», с 1948 г. появилась почти постоянная одышка, постепенно усиливающаяся, устраняющаяся приемом эфедрина. Через год впервые появились приступы удушья, вначале легко снимающиеся адреналином. В последующие годы — частые «простудные заболевания», каждый раз сопровождающиеся усилением одышки и учащением приступов удушья. В течение последних 10 месяцев практически не выходит из астматического состояния, ежедневно получает по 3—5 инъекций адреналина, облегчающих дыхание лишь на короткий срок, сохраняется выраженная одышка в межприступные периоды. За 10 месяцев 13 раз госпитализировалась в различные больницы. За этот период

произведены 4 подсадки консервированной ткани, внутрикожная новокаиновая блокада по Сперанскому, 91 инъекция алоэ, систематически принимала теофедрин. Вся проводимая терапия была малоэффективной, лишь иногда число приступов удушья уменьшалось на некоторое время до 2—3 в сутки.

В клинику поступила 13/XI 1952 г. В течение первых четырех суток госпитализации — выраженное астматическое состояние, на фоне которого — тяжелые приступы удушья, ежедневно получала до четырех инъекций адреналина.

При объективном исследовании: вынужденное сидячее положение с фиксированием плечевого пояса, шумное дыхание с удлиненным выдохом. Бледна, пульс 100 в минуту, ритмичный. Тоны сердца равномерно приглушены. Над легкими — коробочный перкуторный тон, ослабленное дыхание с удлиненным выдохом, масса сухих свистящих хрипов.

При исследовании крови — эозинофилия (10%). В мокроте — кристаллы Шарко — Лейдена и эозинофилы. При рентгеноскопии — низкое стояние и резкое ограничение подвижности диафрагмы.

С 16/XI начала получать пентафен (0,05 три раза в день). Со второго дня — значительное облегчение дыхания, стала спокойно спать. Число приступов удушья уменьшилось до двух в сутки. С четвертого дня приступы полностью прекратились, дыхание стало свободным. Бодрая, может ходить. При объективном исследовании — значительно уменьшилось количество сухих хрипов в легких с первых дней лечения, в дальнейшем хрипы перестали выслушиваться. Получала пентафен по 0,05 три раза в день — 9 дней, затем по 0,05 два раза в день — 8 дней, в дальнейшем — несколько дней по 0,05 один раз. Всего за 24 дня получила около 2,5 г препарата. За несколько дней до выписки пентафен был отменен. Выписалась в удовлетворительном состоянии, без приступов удушья и без одышки.

А. Н. Поскаленко (1958, 1960) и другими установлено, что под влиянием некоторых холинолитиков центрального действия, например спазмолитина (дифацила), повышается функциональная деятельность гипофиз-адреналовой системы, возрастает уровень кортикостероидов в крови. Значение последних в терапии бронхиальной астмы по многочисленным наблюдениям весьма большое.

А. А. Гаврилюк и Р. В. Рудый (1962) показали, что некоторые алкиламиноэтиловые эфиры дифенилуксусной кислоты обладают десенсибилизирующими свойствами. Мы в опытах на морских свинках подтвердили эти данные и установили, что спазмолитин, амизил, метамизил также могут предотвращать гибель сенсibilизированных животных при введении им разрешающей дозы сыворотки.

Принимая во внимание все эти данные, можно предполагать, что некоторые центральные холинолитики оказывают терапевтическое действие при бронхиальной астме за счет блокады центральных и периферических холинореактивных систем и наступающего в связи с этим расслабления мускулатуры (1), за счет стимуляции гипофиз-адреналовой системы (2), за счет угнетения центрального звена патологических рефлексов (3), которые наряду с аллергическим фактором (4) играют значительную роль в развитии и выраженности приступа бронхиальной астмы.

Доцент А. И. Трещинский (Киевский ин-т туберкулеза) нам сообщил об успешном применении метамизила для купирования приступов бронхиальной астмы в случаях, где обычные средства оказывались не эффективными. Приступы астмы купировались быстро, хотя продолжительность эффекта была различной. Приводим выписку из отчета:

Больная М., 68 лет, страдает ТВС легких. Астматические приступы наблюдались до 20 раз в сутки. Больная прикована к постели. Обычная терапия давала весьма кратковременный эффект. Инъекции метамизила 0,25—0,5%-ного (0,5 мл) в сочетании с антигистаминными средствами дали стойкий терапевтический эффект. Больная самостоятельно ходит, приступы астмы прекратились.

По данным Л. Б. Гаккель и сотрудников (1960), метилдифацил (0,1 г внутрь) также оказывал благоприятное действие даже в тех случаях, когда другие средства были не эффективны.

Большинство веществ центрального холинолитического действия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы используется еще недостаточно, хотя можно предполагать, что такие средства могут принести определенный терапевтический эффект. Учитывая разносторонность действия центральных холинолитиков можно выделить несколько основных моментов, а именно: использование седативного эффекта веществ, воздействие на центральное звено рефлекторных условных и безусловных рефлексов, влияние на эндокринную систему, способность веществ усиливать седативное действие резерпина при одновременном снижении его побочного эффекта (стимулирования функций желудка), наконец — блокирующее влияние самих препаратов на сосудодвигательные центры (А. Е. Александрова, 1960; Ohga A., 1957; М. А. Буряк, 1963; Г. В. Ковалев, 1963, и др.).

Центробежные импульсы от регулирующих центров мозга к сердцу и сосудам (Л. А. Корейша, 1952; Макферсон — Macpherson, 1956; Л. М. Гринштейн, 1958; Н. П. Смирнова, 1961, и др.) проходят через холинергические синаптические образования. Это доказано не только в опытах с приложением к мозгу никотина, ацетилхолина и регистрацией наступивших изменений сердечной деятельности, уровня кровяного давления и т. п. (Т. В. Ветренко, 1958; Е. А. Кукушкина и В. И. Ментова, 1958), но также путем блокады с помощью центральных холинолитиков реакции сердца и сосудов, возникающей при раздражении электрическим током бульбарных центров.

По данным Г. В. Ковалева (1963), центральный холинолитик амизил оказывал выраженное депримирующее действие на прессорные реакции, возникающие при раздражении ретикулярного мелкоклеточного ядра ствола мозга.

Другой центральный холинолитик, метамизил, в дозах 0,02—0,06 мг/кг предупреждал развитие групповых вентрикулярных

экстрасистол, синусовую аритмическую брадикардию, развитие атриовентрикулярного ритма и нарушений венечного кровотока, возникавших при стимуляции бульбарной ретикулярной формации мозга (М. А. Буряк, 1963).

Если принять во внимание, что эти оба центральных холинолитика могут предупреждать и устранять еще и аконитиновую аритмию, т. е. оказывать и чисто периферическое действие (Арора — Агога, 1958; Шоу, Феллас, 1959; П. П. Денисенко, 1963), то следует признать возможность и целесообразность применения таких веществ при сердечных аритмиях различного происхождения, стенокардии и других нарушениях работы сердца.

Сочетание прямого влияния на нервную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности с выраженным психотропным (атактическим) действием центральных холинолитиков является, на наш взгляд, весьма благоприятным для клинического их использования в терапии сердечных и сосудистых заболеваний (А. А. Козырева, 1955; Н. М. Давидовский, 1957; Л. А. Сильченко, 1958).

Весьма заманчивой представляется перспектива сочетания центральных холинолитиков и ганглиоликов. Многочисленные клинические наблюдения показали, что при одновременном введении, например, гексония и метамизила гипотензивный эффект первого проявляется в более мягкой форме, но зато сохраняется значительно дольше. Важно отметить, что в этих случаях имеет место выраженный седативный эффект, появляющиеся в крови прессорные агенты, действующие на центральные холинергические элементы сосудодвигательных зон, не проявляют эффекта вследствие блокады холинолитиками последних.

Своеобразие влияния центральных холинолитиков на действие морфина открывает еще одну возможность их применения при сердечной патологии. Известно, что при инфаркте миокарда в некоторых случаях болевой синдром бывает настолько выражен, что не поддается купированию обычными дозами анальгетических средств. Применение же больших доз морфина опасно из-за возможности возникновения брадикардии (центрального, вагусного порядка) и аритмии за счет адреналинемии (воздействие морфина на надпочечники через гипофиз) и повышения тонуса блуждающего нерва (А. И. Смирнов, 1961).

При совместном применении морфина и центральных холинолитиков, например метамизила, анальгезия более глубокая и более продолжительная, чем при введении больному одного морфина в такой же дозе. В то же время брадикардия, аритмия и другие побочные эффекты, обусловленные возбуждающим действием морфина на головной мозг, отсутствуют.

О снятии метамизилом возбуждающего влияния морфина на центры блуждающего нерва можно судить по изменению импульсации, регистрируемой на осциллографе, центрального конца блуждающего нерва. После введения морфина амплитуда и частота центральных импульсов резко возрастают. Эти изменения не наступают, если одновременно с морфином ввести метамизил или другой центральный холинолитик, а также исчезают, если такие препараты применить после морфина.

Работами Е. И. Малыгиной (1962) показано, что центральные холинолитики типа метамизила способны предупредить развитие морфинной адреналинемии. Все это вместе взятое в сочетании с выраженным транквилизирующим действием центральных холинолитиков позволяет рекомендовать их для применения совместно с анальгетиками при инфарктах миокарда и т. п. случаях. Для удобства в работе нами предложен комбинированный препарат (в ампулах): по 10 мг морфина и 2,5 мг метамизила. При подкожном введении 1 мл такой смеси анальгезия наступает через 10—15 мин и продолжается несколько часов. Препарат прошел клинические испытания и представлен к утверждению на предмет промышленного выпуска.

При рассмотрении вопроса о природе фармакологических эффектов амизила, метамизила, апрофена, пентафена, тропацина, спазмолитина, метилдифацила, арпенала и других веществ мы указывали на высокую способность этих соединений предупреждать и устранять токсическое действие антихолинэстеразных средств. Это открывает большие возможности для использования центральных холинолитиков в качестве противоядий при отравлениях фосфорорганическими и другими антихолинэстеразными препаратами, получившими широкое применение в медицине, в сельском хозяйстве (инсектициды). О защитном действии веществ центрального холинолитического действия при отравлении ТЭПФ, пиррофосом, табуном и другими ядами имеются многочисленные литературные данные (В. М. Карасик, А. А. Лихачев, 1943; Соллманн, 1943; Намара, Коелле, Банд, Гиллман, 1946; Дуглас, Мэтьюз, 1952; Дальбом, Диамант, Эдлунд, Экстранд, Холмстедт, 1953; Холмс, Берри, Девис, Аустин, 1953; Clewe, Draisbachg, 1953; Паркс, Сакра, 1954; Кроп и Кункель, 1954; Гордон и Фрай, 1955; Льюис, Мак-Клеон, Лендс, 1955; Кроп и Лумис, 1957; Д. С. Сердюк, Г. А. Степанский, З. Е. Хохлова, 1961; В. Е. Шелоханова, С. И. Локтионов, 1962).

Необходимо только учитывать специфичность действия центральных Н- и М-холинолитиков и при лечении отравлением антихолинэстеразными средствами назначать вещества, блокирующие оба вида холинергических систем, например М-холинолитики, метамизил, амизил с Н-холинолитиком арпеналом и т. п., так как повышение доз одних веществ,

например М-холинолитиков, может привести к усилению токсического эффекта (В. Б. Прозоровский, 1958). Вполне понятно, что центральные холинолитики являются прямыми антагонистами и хорошими противоядиями при отравлении никотином, мускарином, ареколином.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ. УСТРАНЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКАХ

Вещества центрального холинолитического действия при любом пути введения хорошо всасываются, быстро появляются в крови и в различных тканях. Так, например, через 2 ч после введения меченного по сере (S^{35}) тифена наибольшая концентрация S^{35} была обнаружена в тканях кишечника, почек, печени, легких, меньше — в мозгу, наименьшая — в крови (А. И. Гребенник, И. М. Соболева, 1956).

Центральные холинолитики, как сложные эфиры, могут частично гидролизоваться, но в большей части выводятся из организма в неизмененном (активном) виде. Это доказывается тем, что моча животных, которым был введен холинолитик, вызывает мидриаз за счет выделившегося данного вещества. Концентрация холинолитиков в моче нарастает в ближайшие 4 ч с момента введения препарата в организм. По данным А. М. Каца (1958), тиоаналог амизила (тиоэстер-22), меченный по S^{35} , выводился с мочой у крыс в первые сутки в количестве 58%.

Атропин, меченный по углероду C^{14} , покидает организм в большем своем количестве в неизмененном виде. По данным Евертсбуш, Гейлинг (Evertsbusch, Gailing, 1956), из 2 мг/кг радиоактивного атропина, введенных 20-граммовым мышам, выделилось с мочой — 85%, с калом — 13%, и 1,5% — с выдыхаемым воздухом. При этом 67% C^{14} было выведено в течение ближайших 2 ч. Из крови атропин исчезал уже через 1 ч.

Можно предположить, что большинство сложных эфиров — центральных холинолитиков — выделяется из организма в неизмененном виде. Однако нельзя не учитывать возможность частичного гидролиза (разрушения) молекул веществ.

В картине отравления центральными холинолитиками или при выраженном побочном действии ведущим является блокада центральных и периферических холинергических систем. Несмотря на то, что центральные холинолитики блокируют преимущественно Н- или М-холинергические системы при отравлении любым центральным холинолитиком наблюдали состояние, сходное с атропиновой интоксикацией (А. Л. Гамбург, 1958).

В литературе описано несколько случаев приема внутрь колоссальных доз бенактизина (амизила). Так, Войтеховский (Vojtechovsky, 1958) наблюдал такую картину отравления бе-

нактизином (амизилом): через 10—20 мин после приема 1,3—1,4 г, бенактизина у здоровой женщины появилась атаксия, деперсонализация, психомоторное возбуждение, устрашающие зрительные галлюцинации, бредовые идеи и состояние психической спутанности. Возникла гиперемия лица, тахикардия, мидриаз. Спустя 4 ч симптомы отравления стали ослабевать. Больная выздоровела.

Специальные клинические наблюдения группы врачей (более чем на 20 здоровых субъектах) показали, что после введения в организм 50—200 мг бенактизина наступает реактивный психосиндром, длящийся 4—12 ч. В клинической картине преобладают зрительные галлюцинации, иллюзии, изменения сознания, симптомы кататонии с последующей амнезией. Механизм психоза авторы объясняют нарушением синаптической передачи и вмешательством в обмен серотонина (Гроф, Войтеховский, 1958; Войтеховский, Витек, Ришанек, Булташова, 1958; Витек, Ришанек, 1960; Войтеховский, Гроф, Витек, Ришанек, Булташова, 1960; Булташова, Гроф, Горашкова, Кугн, Ришанек, Витек, 1960; Войтеховский, Ришанек, Витек, 1960; Вотава, Голда, 1961).

Изменения психического состояния здоровых людей после приема бенактизина (амизила) и других центральных холинолитиков в меньших дозах (1—20 мг) описано нами в начале второй главы.

В литературе по клиническому применению центральных холинолитиков имеются указания на побочные действия этих веществ: головокружение, сухость во рту, неустойчивость при ходьбе, некоторая оглушенность (Дженсен, 1957), затруднение мочеиспускания (Г. Г. Соколянский, 1956), расширение зрачков, кратковременные приступы тахикардии (А. И. Шульга 1956), ощущения сердцебиения (Фейнблатт с соавт., 1958). После назначения веществ в очень больших дозах могут возникнуть бред, галлюцинации, сходные с состоянием выраженного алкогольного опьянения (Е. И. Вольперт, А. И. Селивра 1962); спутанность речи, афазия (М. О. Стернин, 1962); боли в области сердца, снижение половой потенции (М. Г. Малкина, А. М. Розовский, 1962). Все эти явления преходящие, продолжаются короткое время, при снижении доз веществ уменьшаются или не возникают вовсе.

Как видно из приведенных выше примеров, прием даже очень больших доз центральных холинолитиков (до тысячи разовых доз) не опасен для жизни, хотя и влечет за собой выраженный психоз на несколько часов. Тем не менее необходимо знать и уметь уменьшать побочные эффекты или полностью устранять действие центральных холинолитиков. Длительное применение центральных холинолитиков не вызывает патологических изменений в паренхиматозных органах (Вотава, Шрамкова, Горакова, 1958; М. О. Стернин, 1962).

Как уже упоминалось ранее (гл. I и II), между центральными холинолитиками и антихолинэстеразными средствами существует выраженный двухсторонний антагонизм. При соответствующих дозах антихолинэстеразного средства, например нивалина, можно полностью снять действие холинолитиков, и, наоборот, посредством холинолитиков удается предупреждать и устранять действие антихолинэстеразных средств. Полученные нами данные в этом плане полностью согласуются с данными

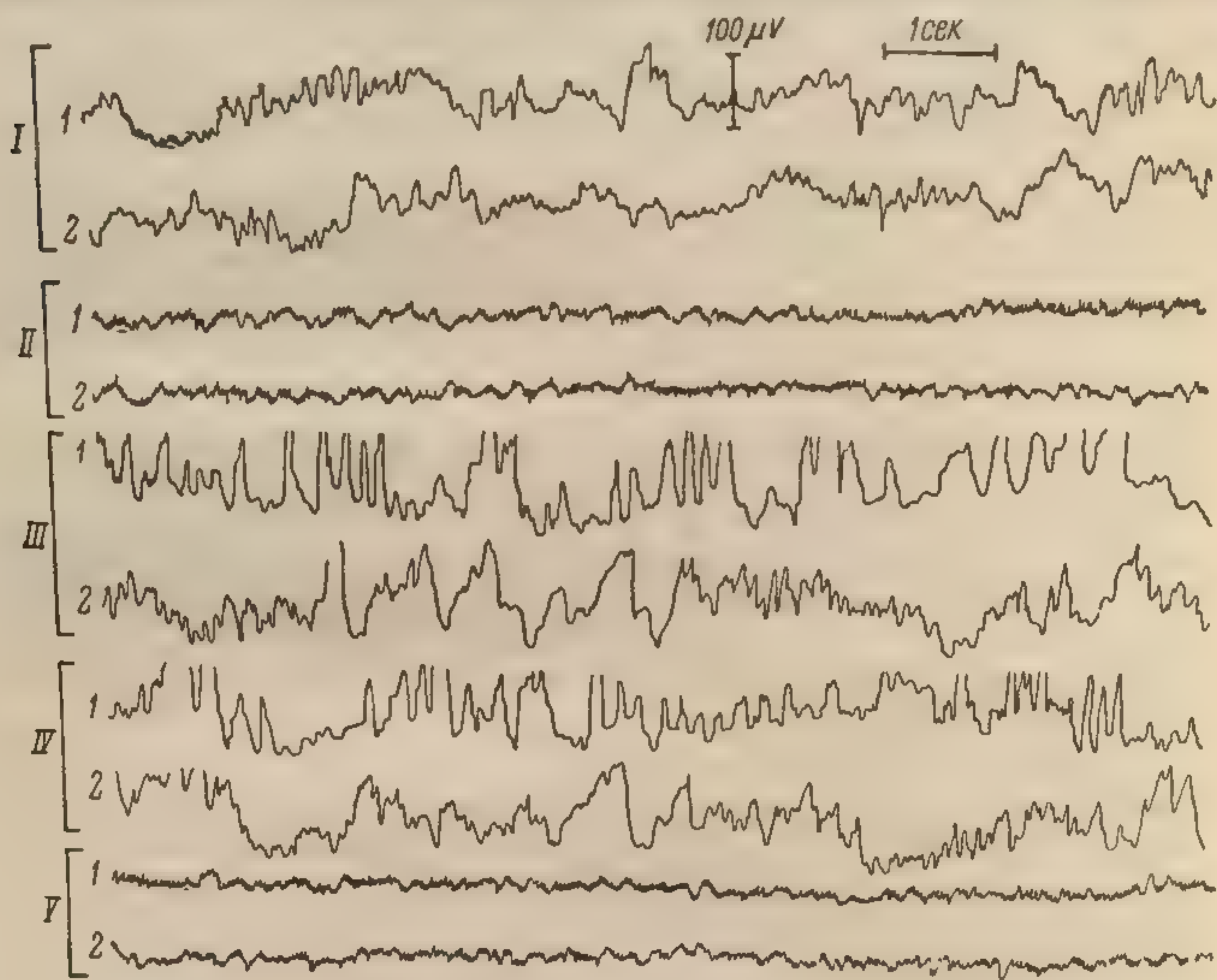


Рис. 61. Сохранение возбуждающего эффекта фенамина на фоне полной блокады центральных холинергических систем.

1 — ЭГ коры; 2 — ЭГ ретикулярной формации среднего мозга; I — норма, II — через 2 мин после внутривенного введения антихолинэстеразного препарата нивалина; III — через 5 мин после последующего введения центрального холинолитика метазила; IV — повторное введение нивалина не сопровождалось эффектом десинхронизации; V — десинхронизация, вызванная внутривенным введением фенамина.

других авторов. Антихолинэстеразные средства можно рассматривать как специфическое противоядие при отравлении центральными холинолитиками.

В опытах на кроликах с регистрацией биоэлектрической активности различных отделов мозга было установлено, что адреналин и фенамин, примененные на фоне полной блокады центральных холинореактивных систем вызывают отчетливый феномен десинхронизации на ЭЭГ и выраженное возбуждение животного (рис. 61). Аналогичные результаты были получены

М. Д. Машковским и Р. Ю. Ильюченком (1961), Р. Ю. Ильюченком (1962).

М. Н. Линючев, Н. Я. Лукомская, М. Я. Михельсон, Н. В. Саватеев и Е. Л. Щелкунов (1960) в наблюдениях на людях и в опытах на различных животных показали, что фенами, в зависимости от дозы, может ослабить или полностью предупредить, а также устранить нарушения в. и. д. человека и условно-рефлекторной деятельности животных, вызванные пентафеном, атропином, дифазином и диазилом (амизилом).

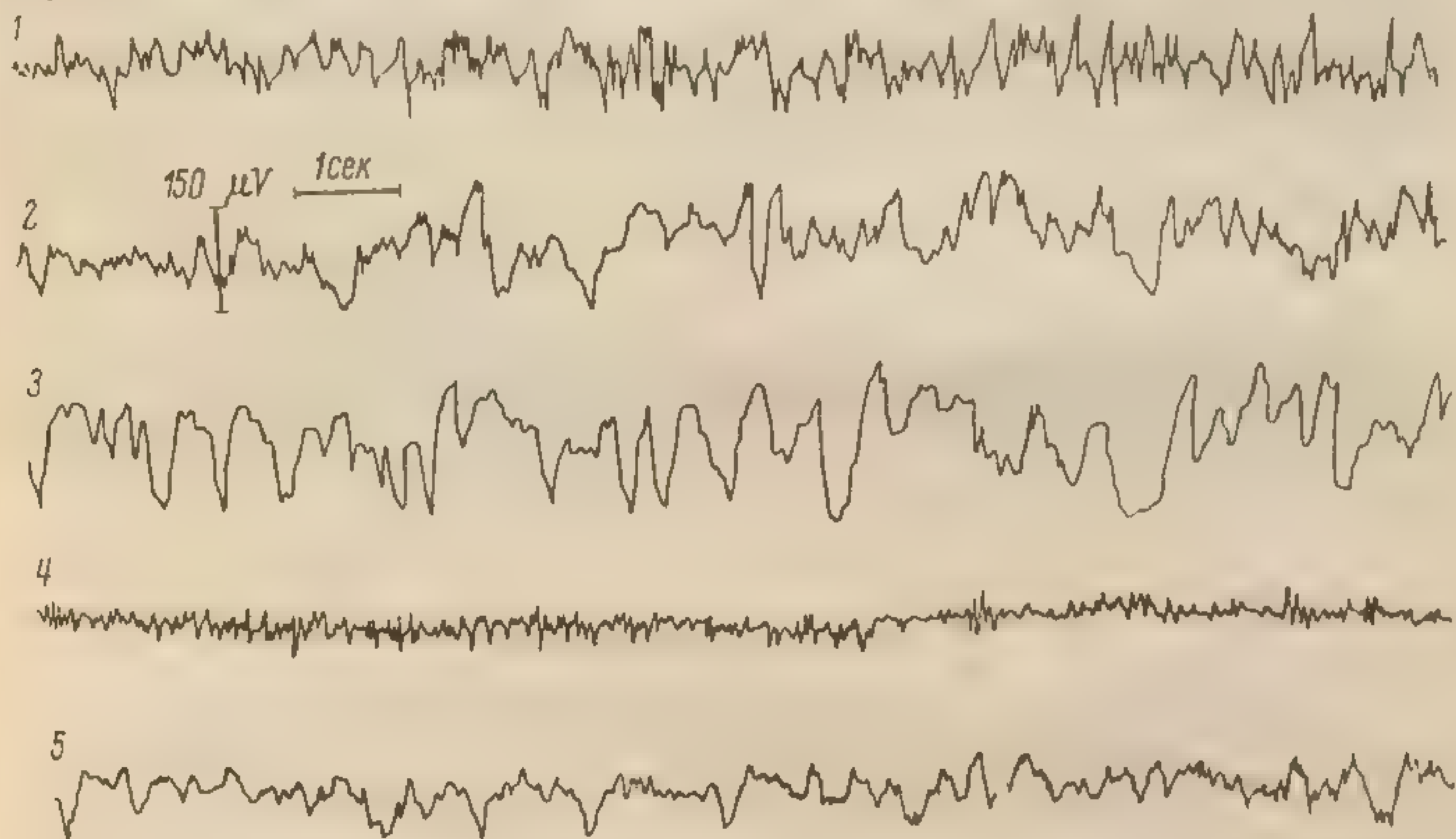


Рис. 62. Сохранение возбуждающего действия кофеина после применения центральных холинолитиков (опыт на кролике).

1 — ЭЭГ в норме; 2 и 3 — ЭЭГ через 5 и 10 мин после внутривенного введения спазмолитина в дозе 10 мг/кг; 4 и 5 — через 1 и 30 мин после внутривенного введения кофеина (1 мг/кг) на фоне действия спазмолитина.

Ослабление нарушений в. и. д., обусловленных холинолитиками, посредством адренопозитивных веществ авторы объясняют с позиций адаптационно-трофического влияния последних на функции холинергических структур головного мозга. Мы полностью разделяем такую точку зрения в этом вопросе (П. П. Денисенко, 1961e).

Возбуждающее влияние кофеина на центральную нервную систему на фоне действия центральных холинолитиков нами было изучено в опытах на кроликах с регистрацией электрограмм мозга и в опытах на мышах с определением пробуждающего эффекта кофеина при барбитуровом сне, потенцированным спазмолитином и метамизилом.

Оказалось, что стимулирующее влияние кофеина на ц. н. с. хорошо проявляется и на фоне действия центральных холинолитиков. Так, на электроэнцефалограмме постоянно можно было

наблюдать типичную десинхронизацию ритмов и преобладание высокочастотных низковольтных потенциалов (рис. 62), возникающих обычно при введении животным кофеина в достаточных дозах (Жуве Бенонт, Маршалон, Коржуон — Jouvét, Benoit, Marsalon, Coujon, 1957; Дельфо, Ленца — Delphant, Lenza, 1958; Крупп, Монниер, Стил, 1959; В. В. Русев, 1959). Одновременно изменялось и поведение животных — повышалась двигательная активность, усиливались реакции на внешние раздражения.

В опытах на мышах сравнивали продолжительность «бокового положения» после внутрибрюшинного введения кофеина (80 мг/кг) животным, получившим до этого барбитал в дозе 100 мг/кг и барбитал с метамизилом (5 мг/кг) или со спазмолитином (20 мг/кг). Кофеин вводили через 10 мин после того, как животные принимали «боковое положение».

При соответствующем подборе доз постоянно удавалось получать пробуждающий эффект кофеина как в контроле (один барбитал), так и в опыте (барбитал с центральным холинолитиком). Результаты этих опытов в виде статистически обработанных данных приведены в табл. 51.

Таблица 51

Сохранение пробуждающего эффекта кофеина (80 мг/кг) на фоне действия центральных холинолитиков

Препараты и дозы (в мг/кг)	Количество животных	Продолжительность «бокового положения» в мин
Барбитал, 100 *	40	65 ± 15
» + кофеин, 80*	40	30 ± 10
» + метамизил, 5	20	200 ± 40
» + « (5) + кофеин	20	80 ± 10
» + спазмолитин, 20	20	150 ± 30
» + спазмолитин (20) + кофеин	20	70 ± 15

* Во всех последующих опытах в тех же дозах.

Как видно из приведенных данных, введением кофеина можно было значительно ослабить или полностью устранить потенцирующее влияние центральных холинолитиков на снотворный эффект барбитала. При повышении доз кофеина имело место еще большее укорочение времени «бокового положения» мышей, получивших барбитал и холинолитики.

В опытах на различных животных нами было также отмечено, что при внутривенном введении амизила, метамизила в дозах 10—20 мг/кг возникала остановка дыхания. Если в таких

случаях животному делали искусственное дыхание в течение нескольких минут, то обычно удавалось спасти его от гибели. При заранее проводимом искусственном дыхании введение холинолитиков в больших дозах не вызывало гибели животных. Было очевидно, что при передозировке центральных холинолитиков смерть животных наступала в первую очередь от остановки дыхания.

В этих опытах было установлено, что возбуждающий эффект коразола на дыхание животных после применения центральных холинолитиков (как Н-, так и М-холинолитического действия) не только не ослабевал, а в некоторых случаях был даже более выраженным, чем в контроле (рис. 63).

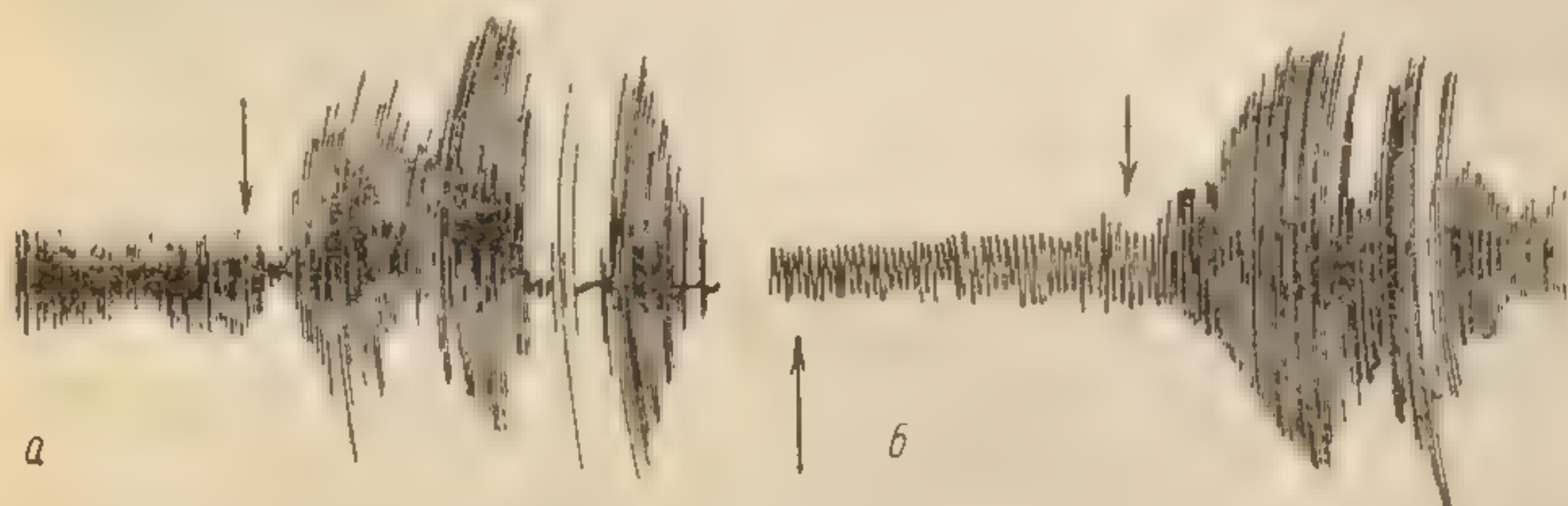


Рис. 63. Проявления возбуждающего эффекта коразола в дозе 0,05 мг/кг (стрелки вниз) на фоне действия центрального холинолитика метамизила (5 мг/кг) (стрелка вверх). Опыт на кошке. Запись дыхания.

Опыты с использованием веществ, стимулирующих Ц. И. С., таким образом, показывают, что эффекты этих препаратов на фоне действия центральных холинолитиков практически не изменены. Все это позволяет заключить, что при передозировке центральных холинолитиков, отравлениях ими и т. п. случаях комплекс мероприятий помощи пострадавшему должен включать применение антихолинэстеразных средств, фенамина, кофеина и коразола.

* * *

В настоящей работе была предпринята попытка обобщить данные сравнительной оценки отдельных препаратов по их центральному холинолитическому действию и дать общую характеристику всех этих веществ как особой группы — центральных холинолитиков, показать физиологические основы фармакологических эффектов таких соединений, на экспериментальном материале раскрыть возможности практического применения центральных холинолитиков, а также дать сводку использования центральных холинолитиков в различных областях медицины. У автора нет уверенности, что он справился с поставленной задачей наилучшим образом и с искренней признательностью примет все критические замечания и пожелания читателей.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамович Н. А. Тр. Ин-та физиологии им. И. П. Павлова, 1958, т. 7, 385—397.
- Айрапетьянц Э. Ш. Журн. высш. нервн. деят., 1960, 3, 360—368.
- Александрова А. Е. Фармакол. и токсикол., 1960, 2, 109—113.
- Алексанян А. М. и Арутюнян Р. С. Докл. АН СССР, 1959, 125, 1, 236—239.
- Амбрумова А. Г. В кн.: Вопросы социальной и клинической психоневрологии. М., 1961, 142—145.
- Андрейко П. Т. и Братусь Н. В. Физиол. журн. СССР, 1959, 2, 151—156.
- Аничков С. В. В сб.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Тр. ЛСГМИ, 1952, т. 12, 13—19.
- Аничков С. В. В кн.: Проблемы физиологии центральной нервной системы. Изд. АН СССР, М.—Л., 1957, 36—39.
- Аничков С. В. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., ЛСГМИ, 1958, 5—15.
- Аничков С. В. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему. Л., 1958, 5—16.
- Аничков С. В. Фармакол. и токсикол., 1960, 3, 194—200.
- Аничков С. В. и Белецкий М. Л. Фармакол. и токсикол., 1953, 1, 5—10.
- Аничков С. В. и Денисенко П. П. В кн.: Фармакология новых лекарственных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 5—16.
- Аничков С. В. и Заводская И. С. Фармакотерапия язвенной болезни. Л., 1965.
- [Аничков С. В., Малыгина Е. И., Поскаленко А. Н. и Рыженков В. Е.] Anichkov S. V., Malyghina E. I., Poskalenko A. N. a. Ryzhenkov V. E. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 129, 156—165.
- [Аничков С. В. и Поскаленко А. Н.] Anichkov S. V. a. Poskalenko A. N. Arch. exp. Path. Pharmac. Naunin-Schmidebergs Arch., 1959, 236, 89—91.
- [Аничков С. В., Поскаленко А. Н. и Рыженков В. Е.] Anichkov S. V., Poskalenko A. N. a. Ryzhenkov V. E. Proc. of the First International Pharmacological Meeting, 1963, v. 1, 1—9.
- Аносов Н. Н. Врач. дело, 1957а, 5, 541—543.
- Аносов Н. Н. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных средств. Л., I ЛМИ, 1957б, 130—137.
- Аносов Н. Н. Журн. невропатол. и психиатр., 1960а, 60, 1, 29—36.
- Аносов Н. Н. В кн.: Неврологические проблемы. Л., 1960б, 6, 32—40.
- Аносов Н. Н. Журн. невропатол. и психиатр., 1962, 2, 223—228.
- Аносова Р. Ф. В сб.: Научные труды 1-й терапевт. кафедры Лен. ин-та усоверш. врач., Л., 1958, 146—151.
- Анохин П. К. Физиол. журн. СССР, 1957, 11, 1072—1078.
- Анохин П. К. Журн. высш. нервн. деят., 1959а, 4, 489—499.
- Арестенко Ю. Н., Морозов В. В. и Лесницкая В. Л. Вопр. нейрохир., 1956, 6, 30—37.

- Артемов В. С. Изыскание противосудорожных средств методом экспериментальной терапии. Автореф. дисс., Л., I ЛМИ, 1955.
- Артемов В. С. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 111—122.
- Арутюнов А. И. Врач. дело, 1954, 2, 101—108.
- Архангельский К. Ф. Материалы к фармакологии бромистого ареколина. Дисс., Томск, 1899.
- Асратян Э. А. Очерки по этиологии, патологии и терапии травматического шока. М., 1945.
- Асратян Э. А. Научн. зап. Киевск. университета, 1957, 16, 17, 9—15.
- Асратян Э. А. Уч. зап. 2-го Московск. мед. ин-та, 1958, 12, 5—24.
- Бабишев В. А. Фармакол. и токсикол., 1957, 6, 70—71.
- Бабчин П. С. Всеросс. научн.-практич. конф. нейрохирургов (1953—1961 гг.), Л., 1956, 50—58.
- Бадмаев К. Н. Тр. Всеросс. научн.-практич. конф. нейрохирургов (конф. 1950, 1951 и 1952 гг.). Л., 1954, 282—285.
- Бадмаев К. Н. Вопр. нейрохир., 1956, 2, 40—49.
- Бадмаев К. Н. Сб. научн. трудов по хирургии и нейрохирургии, посвящ. проф. В. Н. Шамову. Л.—Харьков, 1958, 246—252.
- Базанова С. В. и Киселева К. И. Сов. мед., 1955, 7, 64—66.
- Бакман А. М. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 105—107.
- Бакшеев Н. С., Бобик Ю. Ю. Акуш. и гинек., 1960, 1, 45—49.
- Банцеккина М. М. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1959, 47, 8, 3—7.
- Баранов А. Г. Тр. Свердловск. мед. ин-та, 1962, т. 35, 68—74.
- Батрак Г. Е., Бондарь В. К., Зиенко Е. Т. и Мельникова А. П. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов, посвящ. вопросам заболеваний сердечно-сосудистой системы. Волгоград, 1962, 37.
- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, АН ЛатвССР, 1959.
- Беритов И. С. Тр. Ин-та им. И. Бериташвили, ГрузАН, 1943, 5, 193—210.
- Беритов И. С. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, II, 1021—1036.
- Бехтерев В. М. и Миславский М. А. Медицинское обозрение, 1890, 33, 2; в кн.: Н. А. Миславский. Избр. произв., М., 1952, 130—135.
- Бирюков Д. А. В сб.: Ориентировочный рефлекс и ориентировочно-исследовательская деятельность. М., АПН РСФСР, 1958, 20—25.
- Блинова А. М. и Рыжова Н. М. Вестн. АМН СССР, 1961, 5, 56—69.
- Богомолец А. Н. Мед. журн. АН УССР, 1944, 13, 13—14.
- Бордо Т. И., Золотник Т. Б. и Ибрагимова Л. Н. В сб.: Научные работы студентов Сталинабадского мед. ин-та, 1954, 8, 30—32.
- Братусь Н. В. Физиол. журн. СССР, 1956, 2, 232—237.
- Братусь Н. В. Физиол. журн. (Укр.), 1957, 3, 3, 3—11.
- Братусь Н. В. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1958, 45, 6, 3—6.
- Братусь Н. В. Пат. физиол. и эксперим. тер., 1959, 5, 51—62.
- Брискин А. М. Фармакол. и токсикол., 1950, XIII, 2, 51—54.
- Бромберг Б. И. Научн. зап. клиники первых болезней Кишиневского гос. мед. ин-та, 1947, 20—27.
- Бурденко Н. Н. Труды 23-го Всесоюзн. съезда хирургов, 1935 г., М.—Л., 1938, 16—38.
- Бурденко Н. Н. Характеристика хирургической работы в войсковом районе. М.—Л., 1939.
- Бурденко Н. Н. В кн.: Материалы по военно-полевой хирургии. М., 1940, 146—222.
- Бурденко Н. Н. Вестн. АМН СССР, 1941, 4, 74—76.
- Бурденко Н. Н. Вопр. нейрохир., 1943, 7, 3, 3—21.
- Буреш Я. и Петрань М. Чехословацкая физиология, 1952, 1, 42—45.
- Быченкова Е. А. Журн. невропатол. и психиатр., 1955, 1, 50—54.

- Вальдман А. В. В сб.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптические передачи. Л., I ЛМИ, 1958.
- Вальдман А. В. (ред.). Сб.: Исследование по фармакологии ретикулярной формации и синаптические передачи. Л., I ЛМИ, 1961.
- Вальдман А. В. Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., ЛМИ, 1963.
- Ван Тай Анъ и Белехова М. Г. Физиол. журн. СССР, 1961, 1, 19—28.
- Ведяев Ф. П. Физиол. журн. СССР, 1954, 6, 748—750.
- Ветренко Г. В. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1958, 45, 1, 69—73.
- Виноградов В. М., Дьяченко П. К. Основы клинической анестезиологии. Л., 1961.
- Волкова З. В. Фармакол. и токсикол., 1959, 4, 345—352.
- Волкова И. Н. Физиол. журн. СССР, 1951, 4, 422—428.
- Вольперт Е. И. и Селивра А. И. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 118—123.
- Воробьев С. П. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему. Л., 1958, 93—104.
- Воробьев С. П. Вопросы психиатрии и неврологии, 1962, VIII, 175—190.
- Вотава З. Фармакол. и токсикол., 1962, 3, 291—298.
- Гаврилюк А. А. Фармакол. и токсикол., 1961, 4, 428—431.
- Гаврилюк А. А. и Рудный Р. В. В кн.: Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов. Волгоград, 1962, 186.
- Гаккель Л. Б., Журавлева М. И. и Павлова Е. Н. Научн. конф., посвящ. фармакологии и применению транквилизаторов, Л., ИЭМ, 1960, 11—12.
- Гамбург А. Л. Сов. мед., 1958, 9, 125—127.
- Геладзе Т. Ш. К патофизиологии некоторых феноменов паркинсоновского синдрома. Автореф. дисс., Тбилиси, 1952.
- Гилевич Ю. С. В сб.: Обезболивание и нарушение кровообращения при хирургических операциях. Краснодар, 1958, 150—182.
- Гилевич Ю. С. Хирургия, 1959, 6, 26—34.
- Гинецинский А. Г. и Михельсон Н. Н. Успехи совр. биол., 1937, 6, 3, 399.
- Голиков Н. В. В сб.: Вопросы теории и практики электроэнцефалографии. Л., 1956, 3—31.
- Голиков С. В. Фармакол. и токсикол., 1956, 2, 38—42.
- Голиков С. Н. и Разумова М. А. Материалы VIII Всесоюзн. конф. фармакологов. Тбилиси, 1960, 32—34.
- Голяховский Н. В. Фармакол. и токсикол., 1948, 12, 1, 8—11.
- Гордиенко А. И. Основной механизм развития травматического шока. Киев, 1956.
- Гращенко Н. И. В сб.: Нервн. и психич. забол. военного времени. М., 1948, 105—109.
- Гращенко Н. И., Кассиль Г., Иргер И. М. Труды I-й Всесоюзн. конф. нейрохирургов, 1956, Л., 1958, 91—100.
- Гребенник Л. И. и Соболева М. М. Фармакол. и токсикол., 1956, 5, 50—53.
- Григорян Г. Е. I-е Всесоюзн. совещ. по вопросам физиологии вегетативной нервной системы и мозжечка. Ереван, 1961, 63—67.
- Гринштейн Л. М. Журн. невропатол. и психиатр., 1958, 4, 365—394.
- Гусева Е. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1954, 38, 10, 56—58.
- Гусейнов А. Г. Азерб. мед. журн., 1952, 7, 40—43.
- Гусельников В. М. В сб.: Ориентировочный рефлекс и ориентировочно-исследовательская деятельность. М., АПН РСФСР, 1958, 209—220.
- Давиденкова Е. Ф., Колосова Н. Н. и Нехамкина А. Г. Врач. дело, 8, 1963.
- Давиденкова Е. Ф. и Колосова Н. Н. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств. Л., 1963.
- Давидовский Н. М. Тер. арх., 1957, 4, 51.

- Даниелополу Д., Джурджев К. и Дрокон Ж. Физиол. журн. СССР, 1955, 5, 601—611.
- Делов В. Е. Тр. научн. совещ. по пробл. физиол. и патол. пищеварения. Л., 1954, 179—183.
- Делов В. Е., Адамович Н. А. и Боргест А. Н. Физиол. журн. СССР, 1961, 9, 1083—1086.
- Делов В. Е., Адамович Н. А. и Замятина О. Н. Физиол. журн. СССР, 1959, 8, 916—923.
- Денисенко П. П. В кн.: Восемнадцатое совещание по проблемам высшей нервной деятельности (рефер. докл.), Л., 1958, 1, 45—46.
- Денисенко П. П. В кн.: Рефераты симпозиальных докладов на IX съезде Всесоюзного об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов. Минск, 1959а, 3, 209—212.
- Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1958 г. Л., 1959б, 213—222.
- Денисенко П. П. Вестн. АМН СССР, 1960а, 2, 20—29.
- Денисенко П. П. В кн.: Материалы 1-й научн. конф., посвящ. пробл. физиол., морфол., фармакол. и клиники ретикулярной формации головного мозга. М., 1960б, 42—43.
- Денисенко П. П. В кн.: III конф. по вопросам электрофизиологии нервной системы, Киев, 1960в, 146—147.
- Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1960г, 3, 206—215.
- Денисенко П. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1960д, 6, 70—75.
- Денисенко П. П. Тез. докл. научн. конф., посвящ. фармакол. и клиническому применению транквилизаторов, Л., ИЭМ, 1960е, 12—13.
- Денисенко П. П. Тез. и реф. докл. XIX совещ. по проблемам высшей нервной деятельности, Л., 1960ж, 1, 113—114.
- Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1959 г., Л., ИЭМ, 1960з, 82—86.
- Денисенко П. П. В кн.: Шок и терминальное состояние. Тр. научн. сессии, посвящ. памяти И. И. Джанелидзе. Ленингр. НИИ скорой помощи. Л., 1960и, 111—119.
- Денисенко П. П. Физиол. журн. СССР, 1961а, 47, 2, 160—168.
- Денисенко П. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961б, 3, 72—76.
- Денисенко П. П. В кн.: Актуальные вопросы современной анестезиологии. Тез. докл. научн. конф. Лен. ГИДУВа, Л., 1961в.
- Денисенко П. П. В кн.: Материалы IX Всесоюзн. фармакол. конф. Свердловск, 1961г, 72—73.
- Денисенко П. П. Физиол. журн. СССР, 1961д, 5, 551—558.
- Денисенко П. П. Журн. высш. нервн. деят., 1961е, 4, 730—737.
- Денисенко П. П. Вестн. АМН СССР, 1961ж, 11, 91—92.
- Денисенко П. П. Тез. докл. научн. конф., посвящ. профилактике и терапии язвенной болезни. Л., 1961з, 11—12.
- Денисенко П. П. Тез. докл. 2-й Всесоюзн. конф. хирургов, травматологов и анестезиологов, Баку, 1961и.
- Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1960 г., Л., ИЭМ, 1961к, 221—225.
- Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962а, 1, 8—14.
- Денисенко П. П. Вестн. АМН СССР, 1962б, 3, 48—58.
- Денисенко П. П. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962в, 16—28.
- Денисенко П. П. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, 1962г, 87—94.
- Денисенко П. П. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962д, 144—148.
- Денисенко П. П. В кн.: Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов и токсикологов и химиотерапевтов. Волгоград, 1962е, 102—104.
- Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962ж, 3, 269—276.
- Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962з, 4, 395—401.
- Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962и, 5, 519—529.
- [Денисенко П. П.] Denisenko P. P. First International Pharmacological Meeting, 1962, 8, 199—209.

- Денисенко П. П. Фармакологическая характеристика некоторых эфиров ароматических кислот и аминоспиртов как центральных холинолитических средств. Автореф. дисс., Л., 1962л.
- Денисенко П. П. В сб., посвящ. 70-летию действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничкова, Л., 1963.
- Денисенко П. П. и Гурвич И. Я. Труды Лен. об-ва психиатров и невропатологов, Л., т. 9, 1962, 464—472.
- Денисенко П. П., Пратусевич Ю. М. Журн. невропатол. и психиатр., 1963, 4, 582—590.
- Денисенко П. П. и Стернин М. О. Вестн. хир., 1961, 4, 93—97.
- Денисенко П. П., Чернин М. С. и Рудаев Я. А. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 98—102.
- Деньгина Н. Д. и др. Материалы IX Всесоюзн. фармакол. конф. Свердловск, 1961, 84—86.
- Дмитриева И. В. В сб.: Вопросы психофармакологии. Тр. Гос. НИИ психиатрии. М., 1962, 287—295.
- Долго-Сабуров Б. А. Тр. 1-й Всесоюзн. конф. нейрохирургов, 1956 г., Л., 1958, 20.
- Дольников Н. А. В кн.: 8-я научн. конф. молодых хирургов (Кр. содержан. докл.), Л., 1962, 24.
- Дольников Н. А., Костин Э. Д. и Денисенко П. П. В кн.: Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 16.
- Дорохова З. М. Вопр. нейрохир., 1953, 6, 6—15.
- Доценко С. Н. и Денисенко П. П. В кн.: Сб. работ каф. невропатол., ГИДУВ им. С. М. Кирова. Л., 1963.
- Дьяченко П. К., Виноградов В. М. Частная анестезиология, Л., 1962.
- Еселевич Э. И. и Хрол Н. М. В кн.: Химия и медицина, Л., 1956, 5, 79—86.
- Егоров Б. Г. и Капфель Э. И. Вопр. нейрохир., 1958, 2, 3.
- Жилис Б. Г. Хирургия, 1959, 6, 34—40.
- Жердин И. В. и Коробкова К. П. В кн.: Химия и медицина, 1956, 5, 67—71.
- Журавлев И. Н. Тез. докл. Третьего совещания по физиологическим проблемам. Изд. АН СССР, М.—Л., 1938.
- Загорюлько Т. М. и Соллертинская Т. Н. В кн.: Ориентировочный рефлекс и ориентировочно-исследовательская деятельность. М., АПН РСФСР, 1958, 220—230.
- Зайцева К. А. Фармакологические свойства некоторых новых сложных эфиров тропина. Автореф. дисс., М., 1959.
- Заикина М. Д. и Покровская З. С. Тр. 1-го Моск. мед. ин-та, т. 8, М., 1960, 47—50.
- Закусов В. В. Фармакол. и токсикол., 1936, 1, 2—3, 35—48.
- Залманенок В. С. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств, Л., 1963.
- Замятина О. Н. Тр. Ин-та физиол., АН СССР им. И. П. Павлова, 1958, 7, 440—447.
- Замятина О. Н. Тр. Ин-та физиол. АН СССР им. И. П. Павлова, 1958, 7, 431—439.
- Зеймаль Э. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1955, 39, 1, 42—45.
- Зеймаль Э. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 79—107.
- Зеймаль Э. В., Михельсон М. Я. и Рыболовлев Р. С. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 424—442.
- Золотницкий Р. И. и Блейхер В. М. Врач. дело, 1961, 10, 142.
- Игнатьева М. А. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 139—142.

- Ильюченко Р. Ю. Влияние тропацина на деятельность высших отделов центральной нервной системы собак и его терапевтическое действие при экспериментальном неврозе. Автореф. дисс. М., 1957.
- Ильюченко Р. Ю. Журн. высш. нервн. деят., 1957, 2, 254—262.
- Ильюченко Р. Ю. Пат., физиол. и exper. тер., 1959, 4, 26—31.
- Ильюченко Р. Ю. Тр. Ин-та высшей нервной деятельности АН СССР, серия патофизиол., 1959, 6, 158—175.
- Ильюченко Р. Ю. и Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1961a, 4, 403—410.
- Ильюченко Р. Ю., Машковский М. Д. Физиол. журн. СССР, 1961b, 11, 1352—1359.
- Ильюченко Р. Ю. и Островская Р. У. В кн.: Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 100—101.
- Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. Фармакол. и токсикол., 1962, 4, 401—410.
- Исаченко В. Б. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 94—97.
- Какушкина Е. А. и Ментова В. И. Физиол. журн. СССР, 1953, 3, 324—333.
- Каплан И. В. В кн.: Химия и медицина, М., 1956, 5, 76—79.
- Карасик В. М. Успехи совр. биол., 1945, 20, 2, 129—154.
- Карасик В. М. Успехи совр. биол., 1946, 21, 1—30.
- Карасик В. М., Лихачев А. А., Мессель М. А. и Тушинский М. Д. Первая помощь при острых отравлениях. Л., 1943.
- Каркалицкий И. М. Фармакол. и токсикол., 1960, 1, 64—66.
- Кац А. М. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1952, 28—32.
- Кац А. М. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему, Л., 1958a, 191—196.
- Кац А. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958b, 46, 10, 61—65.
- Клосовский Б. Н. Вopr. нейрохир., 1944, 4, 48—53.
- Клосовский Б. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1946, 21, 5, 5—8.
- Клосовский Б. Н. Циркуляция крови в мозгу. М., 1951.
- Клосовский Б. Н. Вopr. нейрохир., 1958, 4, 3—11.
- Клосовский Б. Н. и Мишкин С. Ю. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне, т. 4, М., 1949, 61—65.
- Клявзуник И. З. Материалы научной сессии, посвящ. 40-летию БССР. Минск, 1958, 112—115.
- Ковалев Г. В. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств. Л., 1963.
- Коварный Л. И. Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова, т. XVIII, Л., 1950, 5—56.
- Козырева А. А. Амбулаторно-клиническое применение дифацила при облитерирующем эндартериите. Автореф. дисс., Л., 1955.
- Колесов В. И., Ливанов Г. А. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств. Л., ИЭМ, 1963.
- Комендантова М. В. Фармакол. и токсикол., 1957, 5, 3—9.
- Комендантова М. В. и Горбатова Е. Н. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов. Волгоград, 1962.
- Конради Г. П. и Михельсон М. Я. Успехи совр. биол., 1935, 4, 2, 171—201.
- Корейши Л. А. В сб.: Нервная регуляция кровообращения и дыхания. Изд. АМН СССР, 1952, 137—146.
- Корст Л. О. Хирургия, 1940, 6, 36—40.
- Косенко А. Ф. Физиол. журн. СССР, 1958, 12, 1101—1106.
- Костин Э. Д. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 116—118.
- Кравков Н. П. Основы фармакологии. 13 изд., М.—Л., 1933, 27.
- Красногорский Н. И. Развитие учения о физиологической деятельности мозга у детей. Л., 1935, 129—146, 155—157.

- Крылов С. С. Характеристика действия на центральную нервную систему холинолитических веществ, блокирующих М- и Н-холинореактивные системы. Автореф. дисс., Л., 1953.
- Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 1955, 4, 515—581.
- Кузнецов С. Г., Голиков С. Н. Синтетические атропиноподобные средства. Л., 1962.
- Кулагин В. К. Материалы к патогенезу и терапии травматического шока. Автореф. дисс. Л., 1961.
- Кумкова Е. П. Сов. мед., 1955, 2, 69—71.
- Курцин И. Т. В сб.: Нервно-гуморальная регуляция деятельности пищеварительного аппарата. М., 1949, 7—22.
- Курцин И. Т. В сб.: Проблемы физиологии центральной нервной системы, М.—Л., АН СССР, 1954, 301—308.
- Лазуко Н. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957, 1, 123.
- Лебедев В. П. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи, Л., I ЛМИ, 1958, 87—94.
- Лесницкая В. Л., Морозов В. В., Пашков В. С. Тр. Крымского мед. ин-та, Симферополь, 1959.
- Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 1950, 6.
- Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 1952, 3, 35—38.
- Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 1956, 6, 10—17.
- Либерман С. С. Мед. пром. СССР, 1957, 6, 43.
- Либерман С. С. Материалы IX Всесоюз. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 141.
- Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 1962, 4, 418—423.
- Либерман С. С. и Ильющенко Р. Ю. Фармакол. и токсикол., 1961, 4, 432—437.
- Ливанов Г. А. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962а.
- Ливанов Г. А. Материалы X Всесоюз. конф. фармакологов. Волгоград, 1962б, 205.
- Ливанов Г. А. Тез. докл. 2-й Ленингр. конф. молодых хирургов, Л., 1963.
- Линючев М. Н., Лукомская Н. Я., Михельсон М. Я. Фармакол. и токсикол., 1961, 6, 659—664.
- Лисица Ф. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1941, 12, 5—6, 261.
- Лисункин Ю. И. Фармакол. и токсикол., 1960, 4, 321—327.
- Лисункин Ю. И. Фармакол. и токсикол., 1961, 2, 175.
- Литвак Л. М. В сб.: Вопросы клиники, патофизиологии и терапии психических заболеваний. Пермь, 1959, 237—306.
- Логачев К. Д., Тютюнник М. Ф., Четаева В. Г., Колонтай Ю. Ю. и Гончарова Е. Я. Тр. Харьковского научн. мед. об-ва, 1958, т. 13, 45—49.
- Лужис А. Р. Бюлл. exper. биол. и мед., 1955, 11, 45.
- Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 65—79.
- Лю Ши-юй. Физиол. журн. СССР, 1957, 12, 1141—1143.
- Лю Ши-юй. В кн.: Вопросы электрофизиологии и электроэнцефалографии. М.—Л., АН СССР, 1960, 305—308.
- Майорчик В. Е., Корейши Л. А. и Габитов Г. А. Физиол. журн. СССР, 45, 8, 901, 1959.
- Макаров П. О. Физиол. журн. СССР, 1952, 3, 281.
- Малкина М. Г. и Розовский А. М. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 80—84.
- Маломуж Ф. Ф. Тез. докл. на конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств, Л., 1963.
- Малыгина Е. И. В кн.: Материалы IX Всесоюз. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 149—150.
- Малыгина Е. И. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 134—139.

- Маркова Н. Н. Сб. тр. Ленингр. научн. общ-ва невропатологов и психиатров, т. 5, Л., 1959, 233—238.
- Масевич Ц. Г. и Махсумов М. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 84—87.
- Маслов О. К. Вестн. хир., 1962, 1, 109—112.
- Маслова М. Н. В кн.: Материалы IX съезда Всесоюзн. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов, 1959, II, 173.
- Матюшин Д. П. Физиол. журн. СССР, 1956, 8, 639—647.
- Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1953, 5, 3—10.
- Машковский М. Д. Сов. мед., 1954, 11, 20—24.
- Машковский М. Д. В кн.: Химия и медицина, М., 1956а, 5, 5—13.
- Машковский М. Д. В сб.: Химия и медицина, М., 1956б, 5, 21—32.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства, М., 1960.
- Машковский М. Д. и Ильюченко Р. Ю. Журн. невропатол. и психиатр., 1961, 2, 166—175.
- Машковский М. Д. и Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 1954, 6, 45—49.
- Машковский М. Д. и Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 1957, 4, 42—48.
- Махсумов М. Н. Влияние метилдифадила и метилдиазила на функции желудочно-кишечного тракта. Автореф. дисс., Л., 1962а.
- Махсумов М. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 75—79.
- Мергольд К. П. Тез. докл. конф., посвящ. фармак. и клиническому применению нейротропных средств, Л., 1963.
- Местечкина А. Я. В сб.: Вопросы биохимии нервной системы. Киев, АН УССР, 1957, 338—349.
- Мильман Л. Я. Клиника и лечение импотенции. Л., 1960.
- Михельсон М. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, Л., I ЛМИ, 1957, 9—24.
- [Михельсон М. Я.] Michelson M. J. Pharmacological evidences of the role of acetylcholine in the higher nervous activity of man and animals. *Activ. Nerv. super.*, 1961, 3, 2, 140—147.
- Михельсон М. Я., Рожкова Е. К. и Саватеев Н. В. Бюлл. экпер. биол. и мед., 1954, 37, 2, 7—11.
- Напалков П. Н., Костин Э. Д. и Дольников Н. А. Материалы 2-й Всесоюзн. конф. хирургов, травматологов и анестезиологов. Баку, 1961.
- Нарикашвили С. П. Тр. Ин-та физиол. АН ГрузССР, 1958, 11, 269—283.
- Нарикашвили С. П., Бутхузи С. М. Физиол. журн. СССР, 1958, 9, 848—858.
- Нарикашвили С. П. и Мониава Э. С. Сообщ. АН ГрузССР, 1957, 19, 3, 347—354.
- Нарикашвили С. П., Мониава Э. С. и Бутхузи С. М. Физиол. журн. СССР, 1961, 7, 863—872.
- Несен К. И. В кн.: Материалы научн. конф. по проблеме и механизмам кортико-висцеральных взаимоотношений, Баку, 1960, 203—204.
- Новикова Л. А. и Фарбер Д. А. Физиол. журн. СССР, 1959, 11, 1293—1303.
- Обрубкова Л. С. Тр. Сталинабадск. мед. ин-та, 1956, 19, 107—110.
- Окунев Р. А. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, I ЛМИ, 137—143.
- Орбели Л. А., Михельсон Н. И., Моисеев Е. И., Зотикова И. Н. Рефераты работ учрежд. отд. биохим. наук АН СССР за 1940—1943 гг., М.—Л., 1945, 393—394.
- Орджоникидзе У. А. и Нуцубидзе М. А. Сообщ. АН ГрузССР, 1959, 23, 2, 187—192.
- Орлова Т. Е. Влияние раздражения механорецепторов желчевыводящих путей на электрическую активность коры головного мозга. Автореф. дисс. Одесса, 1956.

- Островская Р. У., Ильюченко Р. Ю., Недбаева Н. Д. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов. Волгоград, 1962, 260.
- Павлов И. П. Полн. собр. трудов, т. II, М.—Л., 1946, 359.
- Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.—Л., 1927.
- Павлов И. П. Полн. собр. соч., Изд. 2, М.—Л., т. 2, 1952, 53.
- Палладин А. В. Физиол. журн. СССР, 1947, 6, 717—736.
- Паньшина М. В. Фармакол. и токсикол., 1951, 2, 45—47.
- Паньшина М. В. Фармакол. и токсикол., 1952, 2, 59—61.
- Парменов В. И. Тез. конф. по фармакол. и клиническому применению нейротропных средств. ИЭМ АН СССР, Л., 1963.
- Пасков Д. С. Фармакологическая характеристика алкалоида нивалина как антихолинэстеразного средства. Автореф. дисс., Л., 1958.
- Петров И. Р. Шок и Коллапс. Л., Изд. Военно-морской мед. акад., 1947.
- Петров И. Р. В кн.: Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований, под ред. Н. В. Лазарева, Л., 1954, 149—151.
- Печенкин В. А. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов, Волгоград, 1962, 267.
- Плишкина Н. Д. Сб. тр. Свердловской городской клинической больницы № 1, 1958, т. 2, 135—136.
- Пирогов Н. И. Начало общей военно-полевой хирургии. СПб., 1865.
- Поваляева А. Т. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., ЛСГМИ, 1958, 36—47.
- Полежаев Е. Ф. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1959, 2, 9—14.
- Полосухин А. П. (ред.). Материалы к патогенезу и лечению шока, Алма-Ата, Изд. АН КазССР, 1951.
- Попелянский Я. Ю. и Раева Н. В. Журн. невропатол. и психиатр., 1952, 5, 34—37.
- Поскаленко А. Н. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., ЛСГМИ, 1958, 29—35.
- Поскаленко А. Н. В кн.: Материалы IX съезда Всесоюзного об-ва физиологов, биохимиков, фармакологов. Минск, 1959, 2, 121.
- Поскаленко А. Н. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1960, 4, 14—17.
- Поскаленко А. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 129—134.
- Пратусевич Ю. М. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств. Л., 1963.
- Пратусевич Ю. М. и Маломуж Ф. Ф. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 40—47.
- Пратусевич Ю. М., Маломуж Ф. Ф. и Денисенко П. П. Вестн. оторинолар., 1962, 6.
- Прозоровский В. Б. Фармакол. и токсикол., 1958, 6, 37—41.
- Прозоровский В. Б. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов. Волгоград, 1962, 289.
- Пыхтина А. А. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 3, 220—225.
- Райцес В. С. Физиол. журн. СССР, 1958, 10, 960—968.
- Рембези М. А. Педиатр., акуш. и гин., 1959, 5, 35—37.
- Рожкова Е. К. Тез. докл. 4-й научн. конф. аспирантов I ЛМИ, Л., 1953, 29—30.
- Рожкова Е. К. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 34—40.
- Розовский А. Н. Тез. докл. конф., посвящ. фармакол. и клинич. примен. нейротр. средств., Л., 1963.
- Россин С. А. и Абозин Ю. В. Журн. невропатол. и психиатр., 1955, 1, 48—49.
- Россин С. А., Абозин Ю. В. В сб.: Химия и медицина, М., 1956, 5, 87—91.

- рукавишников О. Б. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств, Л., ИЭМ, 1963.
- Русанов А. М. Влияние атропина, скополамина, прозерина на стрихнинное отравление в различные периоды роста животных. Автореф. дисс., Л., 1948.
- Руссеев В. В. Сб. тр. Одесск. мед. ин-та, 1959, т. 9, 20—28.
- Руссеев В. В. и Макулькин Р. Ф. Физиол. журн. СССР, 1959, 9, 1148—1149.
- Рыженков В. Е. и Павлыш В. В. Эндокринология и гормонотерапия, 1963.
- Саватеев Н. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957а, 40—49.
- Саватеев Н. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957б, 49—54.
- Саватеев Н. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ., Л., I ЛМИ, 1957в, 54—65.
- Савинский Я. Р. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 107—111.
- Самойлов А. Ф. Избр. статьи и речи. М., 1946, 191.
- Сангайло А. К. В кн.: Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 228—230.
- Селиванова А. Т. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 2, 296—302.
- Селиванова А. Т. и Лазуко Н. Н. В кн.: Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 233—234.
- Семенова М. П. Сов. мед., 1959, 3, 41—43.
- Семенова М. Н., Петрова С. и Заболотных И. Тез. докл. на 16 студенч. научн. конф. Л., I ЛМИ, 1954, 11—12.
- Сервит З. Физиол. журн. СССР, 1952, 689—695.
- Сердюк Д. С., Степанский Г. А. и Хохлова З. Е. Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 235—236.
- Серков Ф. Н. В сб.: Высшая нервная деятельность и кортико-висцеральные взаимоотношения в норме и патологии. Киев, 1955, 68—83.
- Серков Ф. Н. Физиол. журн. (УкрССР), 1957, 43, 5, 124—137.
- Сильченко Л. А. Врач. дело, 1958, 10, 1061—1064.
- Симонян А. Т., Аветисян А. М. и Мелик-Адамян А. А. Изв. АН АрмССР. Биол и сельскохоз. науки. 1958, 1, 2, 31.
- Сичкориз Л. М. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов, посвящ. вопросам заболевания сердечно-сосудистой системы. Волгоград, 1962, 328.
- Случевский Ф. И. Тез. докл. научн. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению транквилизаторов. Л., ИЭМ АН СССР, 1960, 23—24.
- Случевский Ф. И. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, Л., 1962, 56—60.
- Смирнов А. И. Вестн. АН СССР, 1961, 12, 65—79.
- Смирнов В. Е. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 126—130.
- Смирнова Н. П. Физиол. журн. СССР, 1961, 2, 185—190.
- Смирнов Г. Д. и Аладжалова Н. А. Докл. АН СССР, 1956, 106, 573—576.
- Снесарь П. Е. Сб.: Нервные и психические заболевания военного времени. М., 1948, 150—160.
- Советов А. Н. Журн. высш. нервн. деят., 1952, 2, 182.
- Советов А. Н. В сб.: I-е Всесоюзн. совещ. по вопросам физиологии вегетативной нервной системы и мозжечка. Ереван, 1961, 152—153.
- Соколов Е. Н. В кн.: Ориентировочные рефлексы и ориентировочно-исследовательская деятельность. М., АПН РСФСР, 1958, 111—120.
- Соколова И. А. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ., Л., I ЛМИ, 1957, 122—126.

- Соколянский Г. Г. В кн.: Химия и медицина, М., 1956, 5, 74—76.
- Соловьев В. И. В кн.: VIII Всесоюзн. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов, М., 1955, 574—575.
- Сопін Э. Ф. Фізіол. журн. (УкрССР), 1960, 6, 1, 67—72.
- Сопін Э. Ф. Науч. зап. Київск. ун-та, 1957, 18, 101—110.
- Сперанский Г. Н. и Пратусевич Ю. М. Докл. АН СССР, 1961a, 136, 3, 745.
- Сперанский Г. Н., Пратусевич Ю. М. Докл. АН СССР, 1961b, 141, 6, 1518—1521.
- Стернин М. О. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. М., 1962, 102—105.
- Стернин М. О. Вестн. хир., 1960, 11, 116—123.
- Стернин М. О. Обезболивание при операциях у больных с механической желтухой. Автореф. дисс., Л., 1961.
- Стороженко В. В. Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакол. Свердловск, 1961, 248—249.
- Стояновский Д. Н. Фармакол. и токсикол., 1955, 1, 23—26.
- Стрельчук И. В. Клиника и лечение наркоманий. Медгиз, М., 1949.
- Стройкова Н. Г., Иванова Л. В. и Федорова Г. П. Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 250.
- Сюй Бин. Фармакол. и токсикол., 1955, 4, 8—12.
- Тимофеев Н. Н. В сб.: Проблемы сравнительной физиологии и патологии нервной деятельности. Л., ИЭМ АМН СССР, 1958, 65—76.
- Толмасская Э. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1948, 26, 413—418.
- Томилина Т. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1950, 10, 269.
- Томилина Т. Н. Фармакология дифацила. Дисс., Л., 1951.
- Томилина Т. Н. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 142—144.
- Триумфов А. В. Топическая диагностика нервных болезней. Медгиз, Л., 1964.
- Туркевич С. М., Куцуруба Е. Н. и Данилюк С. И. Врач. дело, 1962, 3, 16—19.
- Туркевич О. М., Куцуруба Е. Н. и Зеленская М. С. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 47—56.
- Туркевич О. М., Данилюк С. И., Шехтман М. Л., Зеленская М. С., Липская Е. И. и Клигман Д. И. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 60—68.
- Туркевич О. М., Куцуруба Е. Н., Писанец О. Т., Зеленский С. Н. Врач. дело, 1962, 68—75.
- Тутаев Г. В. В сб.: IX съезд Всесоюзн. общ-ва физиологов, биологов и фармакологов. Минск, 1959, т. 11, 228.
- Урбанюк К. Г. и Чернышева Л. Н. Тр. Крымского мед. ин-та, 1957, 18, 278—280.
- Успенская Е. П. Экспериментальная терапия бронхоспазма и изыскание лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы. Автореф. дисс., Л., I ЛМИ, 1954.
- Успенская Е. П. Тез. докл. IX научн. конф. I ЛМИ, Л., 1955, 110—111.
- Успенская Е. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1956, 42, 8, 47—51.
- Успенская Е. П. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., I ЛМИ, 1957, 253—266.
- Федорчук Ю. Г. Фармакол. и токсикол., 1952, 6, 55—58.
- Хараузов Н. А. В сб.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему. Л., 1958, 104.
- Харичева Л. М. Тр. Воронежск. мед. ин-та, 1959, 33, 95—99.
- Хасабов Г. А. Физиол. журн. СССР, 1961, 2, 148—153.
- Хаятин В. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1951, 12, 416—420.
- Царев С. Г. Ветеринария, 1952, 11, 57—60.

- Царев С. Г. Фармакология синтетического ареколина. Автореф. дисс. М., 1953.
- Чайка К. Д. Сов. мед., 1962, 3, 21—24.
- Черниговский В. Н. Интерорецепторы. М., 1960, 580—656.
- Чернин М. С. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств., Л., ИЭМ АМН СССР, 1963.
- Чернин М. С., Доценко Г. Д. Тез. докл. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению нейротропных средств. Л., 1963.
- Чернин М. С., Рудаев А. Я. и Денисенко П. П. В кн.: Материалы IX Всесоюзн. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, 295—296.
- Чиковани К. П. Вопр. нейрохир., 1956, 2, 3.
- Шамов В. Н. Военно-мед. журн., 1957, 2, 12—22.
- Шванг Л. И. Бюлл. exper. биол. и мед., 1952, 34, 10, 8—11.
- Швецов С. П. Тр. Пермск. гос. мед. ин-та, 1950, т. 24, 305—391.
- Шевелева В. С. Межнейронная передача возбуждения в симпатических ганглиях. Л., 1961.
- Шелихов В. Н. Физиол. журн. СССР, 1959, 8, 910—915.
- Шелихов В. Н. Журн. невропатол. и психиатр., 1960, 2, 145—149.
- Шефер Д. Г., Овечкин В. Р. и Зыкова А. Т. Сов. мед., 1954, 11, 24—25.
- Шефер Д. Г., Овечкин В. Р. и Зыкова А. Т. В кн.: Химия и медицина. М., 1956, 5, 56—59.
- Шехтман М. Л. Врач. дело, 1961, 12, 108—110.
- Штерн Л. С. Успехи совр. биол., 1958, 45, 3, 328—348.
- Шульга А. И. В кн.: Химия и медицина. М., 1956, 5, 50—53.
- Эйдинова М. Б. и Правдина Е. Н. В кн.: Химия и медицина. М., 1956, 5, 59—64.
- Январева И. Н. Вестн. Ленин. ун-та, 1959, 9, 87—98.
- Adami E., Magazzi E. Arch. int. Pharmacodyn., 1956, 107, 3—4, 322—334.
- Albanese F. Att. Soc. region. obstetr. e ginecol., 1958, 7, 2, 83—84.
- Albe-Fessard D. J. physiol. (France), 1957, 49, 2, 521—588.
- Alexander L. JAMA, 1956, 162, 3, 966—969.
- Alexander L. Arch. Neurol. Psychiat., 1958a, 80, 5, 629—649.
- Alexander L. JAMA, 1958b, 166, 9, 1019—1023.
- Anand B. K., Dua S. Ind. J. Med. Res., 1956a, 44, 1, 125—130.
- Anand B. K., Dua S. Science, 1956b, 122, (3180), 11.
- Andermann K. Med. J. Australia, 1957, 2, 1, 1—8.
- Arduini A., Lairy-Bounes G. C., EEG a. Clin. Neurophysiol., 1952, 4, 503.
- Arduini A., Moruzzi G. EEG a. Clin. Neurophysiol., 1953, 4, 243.
- Arndt Th., Hause W. H., Hütwohl G., Kemper F. Ztschr. Kreislaufforsch., 1956, 45, 7—8, 241—256.
- Aroca R. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1958, 124, 1, 53—58.
- Asher L. M. Amer. J. Digest. Dis., 1959, 4, 260—275.
- Axelrod J., Weil-Malherbe H. a. Tomchik R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1959, 127, 251.
- Babbini M., Missere G., Tonini G. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1959, 35, 665—666.
- Bachrach W. H. Amer. J. Dig. Dis., 1959, 4, 2, 117—124.
- Bachrach W. H., Rowen B. R., Halsted J. A., Schapiro H., Holmström W., Price P. Acta med. Scand., 1954, Suppl. 288, 1—79.
- Bailey P., Bremer F. J. Neurophysiol., 1938, 1, 405.
- Baker W. W., Hosko M. J., Rutt W. J., McGrath J. R. Proc. Soc. exp. Biol., 1960, 104, 2, 214—217.
- Barlow P. Introduction to chemical pharmacology. London—N. Y., 1955.
- Batini C., Moruzzi G., Palestini M., Rossi C. F., Zanchetti A. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1957, 33, 10—12, 1604—1605.
- Batini C., Moruzzi G., Palestini M., Rossi G. F., Zanchetti A. Science, 1958, 128, 30—32.

- Beresford D. E. *Brit. Med. J.*, 1956, March 3, 1, 480—484.
- Berger F. M., Campbell G. L., Hendley C. D., Ludwig B. J., Lynes T. E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 66, 3, 686—694.
- Berger F. M., Hendley C. D., Lynes T. E. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1956, 92, 3, 563—566.
- Berl S., Waelsch H. *J. Neurochem.*, 1958, 3, 161.
- Bernhaut M., Gellhorn E., Rasmussen A. T. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 21.
- Bertha H., *Wien. klin. Wschr.*, 1957, 69, 36, 641—647.
- Bilrot, Groningen G. H. *Über den Schock*. Wiesbaden, 1885.
- Birks R. T., McIntosh F. C. *Brit. Med. Bull.*, 1957, 13, 3, 157—161.
- Blicke F. F. *Ann. Review of Biochemistry*, 1944, XIII, 549—574.
- Bogdamski D. F., Weissbach H., Udenfriend J. *J. Neurochem.*, 1957, 1, 272.
- Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 119.
- Bonvallet M., Dell P., Hugelin A. *J. Physiol. (France)*, 1954, 46, 262.
- Bonvallet M., Hugelin A., Dell P. *J. Physiol. (France)*, 1956, 48, 3, 403—406.
- Bonvallet M., Sigg B. *J. Physiol. (France)*, 1958, 50, 1, 63—74.
- Bose B. C., Vijayvargiya R. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 127, 1—2, 27—32.
- Bovet D., Bovet-Nitti F. *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*. Bale, 1948, 567—569.
- Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V., Fusco R. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 81, 1.
- Bovet D., Longo V. G. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1951, 102, 1, 22—30.
- Bovet D., Longo V. G. *XX International Physiological Congress. Resumes des rapports*. Bruxelles, 1956, 306—329.
- Bradley P. B., Cerquiglini S., Elkes J. *J. Physiol.*, 1953, 121, 51.
- Bradley P. B., Elkes J. *J. Physiol.*, 1953, 120, 14.
- Bradley P. B., Elkes J. *Brain*, 1957a, 80, 1, 77—118.
- Bradley P. B., Elkes J. *Metabol. Nerv. System*. London, 1957b, 515—521.
- Bradley P. B., Key B. J. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1958, 10, 1, 97—110.
- Bradley P. B., Key B. J. *Brit. J. Pharmacol. a. Chemotherapy*, 1959, 14, 3, 340—349.
- Brage D. *Press. Med. Argent.*, 1956, 43 (50), 3687—3690.
- Bremer F. C. R. *Soc. biol.*, 1936, 122, 460.
- Bremer F. *Some problems in neurophysiology*. London, 1953.
- Bremer F., Terzuolo C. *Arch. int. Physiol.*, 1954, 62, 157.
- Brodal A. *The reticular formation of the brain stem*. London, 1957.
- Buchel L., Levy J. C. C. R. *acad. Sci.*, 1958a, 246, 23, 3293—3295.
- Buchel L., Levy J. C. *Anesth. analg. reanim.*, 1958b, 15, 3, 451—473.
- Buchel L., Levy J. C. R. *Soc. biol.*, 1961 (1962), 155, 11, 2127—2129.
- Buchel L., Levy J., Tanguy O. *Arch. Sci. Physiol.*, 1962, 16, 1, 57—70.
- Bultasova H., St. Orof E., Horackova E., Kuhne E., Rysanek K., Vitek V. *Psychiatry*, 1960, 56, 1, 14—23.
- Burger A. *Medicinal chemistry*. N. Y.—London, 1951.
- Burns B. D. *J. Physiol. (London)*, 1951, 112, 156—175.
- Burns B. D. *J. Physiol. (London)*, 1954, 1, 25, 127—146.
- Busnel R. G., Lehmann A., Busnel M. C. *Pathol. et biol. Ann. rech. med.*, 1958, 6, 9—10, 740—762.
- Byron B., Clark B., Romane J. *J. Gastroenterology*, 1947, 9, 4, 451.
- Catanzaro A. *Acta Neurol.*, 1958a, 13, 27—35.
- Catanzaro A. *Acta Neurol.*, 1958b, 13, 6, 748—761.
- Candole C. A. de, Douglas W. W., Evans C. L., Holmes R., Spencer K. E. V., Torrance R. W., Wilson K. M. *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, 8, 4, 406—475.

- Carlsson A. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 490.
- Castillo J., Engback L. *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, 124, 370—384.
- Chatfield P. D., Lord J. T. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 553—56.
- Chatfield P. O., Purpura D. P. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 287—298.
- Chen Chao-hsi. *Scientia sinica*, 1959, 8, 5, 510—522.
- Clewe T., Dreisbach R. H. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1954, 110, 1, 11.
- Coady A., Jewesbury E. C. O. *Brit. Med. J.*, 1956, 3, 1, 485—487.
- Coelle G. B. *J. Pharmacy a. Pharmacol.*, 1962, 14, 2, 65—90.
- Cordeau J. P., Mancía M. *Boll. Soc. Ital. biol. sperim.*, 1958, 34, 23—24, 1691—1693.
- Cowan S. L. *J. Physiol.*, 1937, 88, 3P.
- Cranston E. M. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 1958, 98, 2, 320—322.
- Crile C. W. *An experimental research into surgical shock*. Philadelphia, 1899.
- Cullhed S., Lofstrom B. *Lancet*, 1961, 14, 1, 75—77.
- Cullumbino H., McKee W. H. E., Creasey N. H. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1955, 40, 4, 309—319.
- Dahlbom R., Diamant H., Edlund T., Ekstrand T., Holmstedt B. *Acta Pharmacol. Toxycol.*, 1953, 9, 163—167.
- Dahlbom R., Edlund T., Ekstrand T., Katz A. *Arch. int. Pharmacodyn.* 1952, 90, 2—3, 241—250.
- Daichman, Kornfeld G., Shir M. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1934, 28, 1.
- Davidan A. *Actual. odonto-stomatol.*, 1957, 11, 40, 561—568.
- De Caro D., Mulas L. *Lav. neuropsychiatr.*, 1958, 22, 3, 415—422.
- Decsi L., Mehes J. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 119, 3—4, 294—304.
- Delphaut L., Lanza M. *J. Physiol. (Lond.)*, 1958, 50, 2, 250—251.
- De Maar E. W. *J. Arch. int. Pharmacodyn.*, 1956, 105, 3—4, 349—365.
- Dews P. B. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 119, 3, 343—353.
- Domino E. F. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, 3, 5, 599—664.
- Doshay L. *J. Parkinsonism and its treatment*. Philadelphia, 1954.
- Doshay L., Constable K. *Neurology*, 1954, 1, 68—74.
- Doshay L. J., Constable K., Fromer S. *Neurology*, 1952, 2, 233—243.
- Doshay L. J., Constable K., Zier A. *JAMA*, 1954, 154, 1334—1336.
- Douglas W. W., Matthews B. C. *J. Physiol. (Lond.)*, 1952, 116, 202—218.
- Drescher J., Zetler G. *Acta endocrinol.*, 1955, 18, 3, 315—317.
- Drohocki Z., Goldstein L. *Arch. Sci. Physiol.*, 1958a, 12, 1, 59—71.
- Drohocki Z., Goldstein L. *J. Physiol. (Lond.)*, 1958b, 50, 2, 258—260.
- Dykman R. A., Gant W. H. *J. Compar. Physiol. Psychol.*, 1959, 52, 2, 163—167.
- Eccles J. C. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 87—120.
- Eccles J. C. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 449—464.
- Eccles J. C. *The Physiology of Nerve Cells*. Baltimore, 1957.
- Eccles J. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 81, 2, 247—264.
- Eddy N. B., Lee L. E., Harris C. A. *Bull. Narcotics*, 1959, 11, 1, 3—17.
- Engelhardt A. *Arztl. Forsch.*, 1957, 11, 4, 217.
- Evertsbusch V., Geiling E. M. K. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1956, 105, 1—2, 175.
- Fabbri S., Magni G. *Arch. ital. sci. farmacol.*, 1960, 10, 4, 347—351.
- Favale E., Loeb C., Rossi G. F., Sacco G. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1959, 35, 11, 619—620.
- Feinblatt Th. M., Feinblatt H. M., Ferguson E. A. Jr. *Dis. Syst.*, 1958, 19, 9, 394—399.
- Feldberg W. *Physiol. Rev.*, 1945a, 25, 596—642.
- Feldberg W. *Brit. Med. Bull.*, 1945b, 6, 4, 312—321.
- Feldberg W. *Pharmacol. Rev.*, 1954c, 6, 1, 85—93.
- Feldberg W. *Resumes des Rapports XX Congres Intern. Physiol.*, Bruxelles, 1956, 18—35.

- Feldberg W. *Acta Physiol. et Pharmacol.*, 1958, 7, 4, 425.
- Feldberg W. A pharmacological approach to the brain from its inner and outer surface. London, 1963.
- Fessard A. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1959, 143, 3—4, 88—92.
- Fink M. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1960, 12, 2, 359—369.
- Fischer H. Ueber den Schock. Sammlung klin. Vorträge. Leipzig, 1870.
- Fleury C. F. *Arch. sci.*, 1960, 13, 3, 261—309.
- French J. D., von Amerongen F. K., Magoun H. W. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1952, 68, 577.
- Frommel E. *Presse méd.*, 1958, 66, 78, 1745—1746.
- Funderburk W. H., Case T. I. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 3, 179—188.
- Funderburk W. H., Case T. I. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 213—223.
- Gangloff H., Monnier M. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1955, 261, 5, 421—433.
- Gangloff H. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 4, 623.
- Gardes A., Laulan M. *Presse méd.*, 1957, 1957, 65, 9, 180—182.
- Gellhorn E. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1952, 255, 75.
- Goodman H., Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. N. Y., 1955.
- Gordon A. S., Frye C. W. *JAMA*, 1955, 159, 12, 1181—1184.
- Graham I. D., Lazarus S. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1940, 69, 331—341.
- Grastyan E., Haszons T., Lissak K., Molnar L., Rusznyi Z. *Acta Physiol. Hung.*, 1952, 3, 103.
- Groeningen G. H. Ueber den Schock. Wiesbaden, 1885.
- Grof S., Vojtechovsky M. *Česk. psychiatr.*, 1958, 54, 6, 369—376.
- Grünthal E. *Schweiz. med. Wschr.*, 1945, 50, 1286—1289.
- Grünthal E. *Schweiz. med. Wschr.*, 1946, 76, 286—298.
- Grünthal E. *Wschr. Psychiatr. u. Mental.*, 1953, 126, 4—5, 284—301.
- Gybels J., Jole R., Vereschen P. *Arch. int. Pharm. Ther.*, 1951, LXXXVII, 2, 223—227.
- Hargreaves G. R., Hamilton M., Roberts J. M. *Brit. Med. J.*, 1957, 5014, 306—310.
- Harris L. S. *Biochemical Pharmacol.*, 1961, 8, 92, 312.
- Hartmann K. *Schweiz. med. Wschr.*, 1946, 50, 1280—1291.
- Harwood C. T. *Am. J. Physiol.*, 1954, 177, 2, 171—174.
- Hebb C. *Handbuch der experimentellen Pharmacologie*, Berlin, 1963, 60—88.
- Hebb C. O., Silver A. J. *Physiol. (Lond.)*, 1956, 134, 718.
- Henry C. E., Scoville W. B. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 1—22.
- Heron J. S. *Canad. Med. Assoc. J.*, 1955, 72, 4, 302—303.
- Herrick C. J. *Dialectica*, 1957, 4, 1—2, 179—186.
- Hess W. R. *Acta neurovegetat.*, 1957, 16, 1—4, 5—8.
- Hess G., Jacobsen E. *Acta pharmacol. toxycol.*, 1957a, 13, 125—134.
- Hess G., Jacobsen E. *Acta pharmacol. toxycol.*, 1957b, 13, 135—141.
- Herschberg A., Huidobro H. *Therapie*, 1953, 8, 6, 893—897.
- Herz A. *Naynin-Schmiedeberg. Arch. exp. Path. Pharm.*, 1960a, 238, 1, 110—111.
- Herz A. *Biochemical Pharmacology*, 1961a, 8, 67 (215).
- Herz A. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1961b, 241, 2, 236—253.
- Herz A. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1962, 5, 414—429.
- Heymans C. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1950, 81, 2, 230—234.
- Himwich H. *Science*, 1958, 127, 3289, 59—72.
- Himwich H. E., Nathan P., Artison M. H. *XIX Intern. Physiol Congr. Ass.* 1953, 464—465.
- Himwich H. E., Rinaldi F. *Yale J. Biol. Med.*, 1955—1956, 28, 3—4, 318—319.
- Himwich H. E., Rinaldi F. *Brain mechanisms and drug action*, Oxford, 1957.

- Himwich H. E., Rinaldi F. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1957b, 110, 1, 119—127.
- Himwich H. E., Van Mett W. C., Owens H. In: *Biol. Psychiatry*, N. Y., 1959, 27—50.
- Holmes R., Berry W. K., Davies D. R., Austin L. *Proc. Roy. Soc Biol. Med.*, 1953, 46, 10, 799—804.
- Holten C. H. *Acta pharmacol. toxycol.*, 1957, 13, 2, 113—124.
- Holten C. H., Larsen V. *Acta pharmacol. toxycol.*, 1956, 12, 346—363.
- Holten C. H., Sonne E. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955, 11, 2, 148—155.
- Hopkins S. J. *Pharmac J.*, 1956, 176, 4832, 333.
- Hugelin A., Bonvallet M. C. R. *Acad. Sci.*, 1958, 246, 11, 1738—1741.
- Hutter O. F., Kostial K. J. *Physiol. (Lond.)*, 1954, 124, 234—241.
- Incas J. S., Frazier R. L., Patterson R. M. J. *Nat. Med. Assoc.*, 1962, 54, 4, 472—475.
- Infantellina F. *Boll. soc. ital. biol. sperim.*, 1954, 30, 6, 481—483.
- Infantellina F. *Boll. soc. ital. biol. sperim.*, 1955a, 31, 5, 432—433.
- Infantellina F. *Arch. sci. biol.*, 1955b, 39, 2, 209—232.
- Jansson P. A., Jagenenn A. H., Nimegeers C. J. E. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, 129, 4, 471—475.
- Jasper H., Naques R., King E. E. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 1, 99—114.
- Jakobsen E. *Danish Med. Bull.*, 1955, 2, 5, 159—160.
- Jakobsen E. *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 1958, 5, 2, 89—97.
- Jakobsen E. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1953, 21, 41—93.
- Jakobsen E., Kehlet H., Larsen V., Munkvad I., Skinhj K. *Acta psychiatr. neurol. Scand.*, 1955a, 30, 4, 617—626.
- Jakobsen E., Kehlet H. *Acta psychiatr. neurol. Scand.*, 1955b, 30, 4, 627—642.
- Jakobsen E., Sonne E. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955a, 11, 135—147.
- Jakobsen E., Sonne E. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955b, 11, 310—320.
- Jakobsen E., Skaarup V. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955a, 11, 117—124.
- Jakobsen E., Skaarup V. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955b, 11, 124—134.
- Jenkner F. L. *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Zschr. Chir.*, 1962, 299, 2, 193—199.
- Jenkner F. L., Ward A. J. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1953, 70, 4, 489—502.
- Jensen O. *Danish Med. Bull.*, 1955, 2, 140—143.
- Jensen O. *Nord. med.*, 1957a, 57, 315—328.
- Jensen O. *Dtsch. med. Wschr.*, 1957b, 82, 31, 1269—1273.
- Jouvet M., Benoit O., Marsalon R., Courjon J. C. R. *Soc. biol.*, 1957, 151, 8—9, 1542—1545.
- Jung R. *Klin. Wschr.*, 1958, 36, 24, 1153—1167.
- Keasling H. H., Gross E. G., Alexander F. A. D., Hirschler C. H., Marshall L. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, 126, 4, 345—348.
- Kehlet H. M. *Acta psychiatr. neurol. Scand.*, 1955, 30, 5, 721—728.
- Kendall B., Corbin U. D. J. *JAMA*, 1949, 141, 6, 377—382.
- Kiesewetter R., Müller M. *Pharmazie*, 1959, 14, 2, 84—91.
- King E. E., Naquet R., Magoun W. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 119, 1, 48—63.
- Koelle G. B. J. *Comp. Neurol.*, 1954, 100, 211—235.
- Koelle G. B. J. *Neuropathol. exper. Neurol.*, 1955, 14, 23—27.
- Koltay M., Szorady T. *Mschr. Kinderheilk.*, 1958, 106, 12, 493—498.
- Kretschmer E. *Folia psychiatr. neurol. et neurochir. neerl.*, 1958, 61, 2, 103—105.
- Kristiansen K., Courtois G. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 265—272.
- Kroneberg G. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1955, 225, 6, 522—532.
- Krop S., Kunkel A. M. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 3, 530—533.
- Krop S., Loomis T. A. *U. S. Armed Forces Med. J.*, 1957, 8, 4, 495.

- Krupp P., Monnier M., Still G. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1959, 235, 5, 381—394.
- Kuntzman R., Shore P., Bogdanski D., Brodie B. B. J. Neurochem., 1961, 6, 226.
- Lands A. M., Nash V. L. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1944, 57, 55.
- Larsen V. Acta pharmacol. toxicol., 1955, 11, 4, 405—420.
- Laurence D. R. Brit. Med. J., 1958, 5072, 702.
- Laurence D. R., Pond D. A. Brit. Med. J., 1958, 5072, 700—702.
- Laurence D. R., Stacey R. S. Brit. J. Pharmacol., 1952a, 7, 1, 80—84.
- Laurence D. R., Stacey R. S. Brit. J. Pharmacol., 1952b, 7, 255—260.
- Laursen A. M. Acta physiol. Scand., 1963, 57, 81—89.
- Leder S. Przegl. Lekar., 1960, 16, 6, 185—190; 203—204.
- Leiberman D. M., Vaughan G. F. Practitioner, 1956, 177, 1061, 632—638.
- Lendle S., Ruppert H. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1942, 199, 478—496.
- Leveque P. E. Anesth. Analg. Current Res., 1957, 36, 5, 46—53.
- Levin L. Über Areca Catechu, Chavica Bettle und das Betelkauen, Stuttgart, 1889.
- Levy J. J. Physiol. (France), 1948, 40, 2, 23—61.
- Lewis J., McKeon W. B., Lands A. M. Arch. int. Pharmacodyn., 1955, 102, 4, 371—390.
- Lewis S. J. Introduction to Pharmacology. London, 1962.
- Loeb C., Magni F., Rossi G. Arch. ital. biol., 1960, 98, 3, 293—307.
- Longo V. G. Experientia, 1955a, 11, 2, 76—78.
- Longo V. G. Rend. Ist. super. sanitá, 1955b, 18, 11, 1033—1044.
- Longo V. G. J. Pharmacol. exp. Ther., 1956, 116, 2, 195—205.
- Longo V. G., Berger C. P., Bovet D. J. Pharmacol. exp. Ther., 1954, 111, 349—359.
- Longo V. G., Silvestrini B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1957a, 120, 2, 160—170.
- Longo V. G., Silvestrini B. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1957b, 95, 1, 43—47.
- Longo V. G., Silvestrini B. EEG a. Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 1, 111—120.
- Lowe E. P., Robins E. J. Neurochem., 1958, 3, 8.
- Macht D. J. J. Pharmacol. exp. Ther., 1924, 22, 35—48.
- McPherson A. Cesk. fysiolog., 1956, 5, 3, 388.
- Magoun H. W. Physiol. Rev., 1950, 30, 459—474.
- Magoun H. W. In: Brain mechanisms and consciousness. Oxford, 1954.
- Magoun H. W. The waking brain. Springfield, 1958.
- Malhotra C. L., Pundlik P. G. Brit. J. Pharmacol., 1959, 14, 1, 46—47.
- Mandell A. J., Bach L. M. N. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1958, 97, 4, 880—881.
- Manghi E., De Risio C., Roselli R. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1955, 31, 5, 472—474.
- Mantegazzini P. Naturwissenschaften, 1957, 44, 2, 41.
- Marchal P., Schlag J. Arch. int. Pharmacodyn., 1958, 114, 3—4, 484.
- Marshall C., Walker A. E. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1949, 85, 5, 344—359.
- Masson A. H. B. Anesthesia, 1956, 11, 1, 50—58.
- Meier R. Klin. Wschr., 1936, 15, 1403—1405.
- Meyers F. H., Abreu B. E. J. Pharmacol. exp. Ther., 1952, 104, 4, 384—395.
- Michaelis M., Finesinger J., de Verster B. F., Erickson R. W. J. Pharmacol. exp. Ther., 1954, 11, 2, 169—175.
- Miller F. R., Stavaky L. W., Woonton L. A. J. Neurophysiol., 1940, 3, 131—138.
- Miller L. C., Tainter M. L. Proc. Soc. exp. Biol., 1944, 57, 261.
- Monnier M. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 124, 3—4, 281—301.
- Moruzzi G. Brain mechanisms and consciousness. Oxford, 1954.

Moruzzi G. *Mat.*
455—473.
Mankvad I. B. *Acta*
Muratorio A. *Fa*
Muresanu V. *S*
9—13.
Nachmansohn D.
Nachmansohn D.
Namara B. P., *Ko*
exp. Ther., 1946, 3
Napolitano L., *L*
142—163.
Nashold B. S. (*J*)
Nashold J. B. S.,
4, 580—590.
Nathan P., *Apri*
15, 1, 1—10.
O'Doherty D. S., *F*
Ohga A. *Folia pharm*
Orsi C. *Bull. chim. p*
Ostenfeld I. *Nord*
Ostfeld A. M., *Ma*
128, 3, 265—272.
Paton W. D. M., *An*
Paton W. D. M., *P*
Pennington Ver
Pennington Ver
659.
Proostij-Hartz
464—469.
Raymond M. J., *L*
Reuse J. J. *Arch. in*
Reventlow I. *Acta*
Richards R. K. *Bl*
Rinaldi F., *Him*
387—395.
Rinaldi F., *Himv*
Rinaldi F., *Himv*
Rinaldi F., *Himv*
Roger A., *Rossi*
8, 1, 1—13.
Rossi G. F., *Z*
Ruge D. J. *Neurosu*
Rümke Chr. L. *Arz*
Russel R. W., *Die*
Sachs E. J., *J*
Sakra P.,
Sakra P.,
35, 12, 1
Samaan K.
Scager C.
Scarcella
Seevars M.
Schallek W.
319—333.
Sharpless S.,
Schaumann O. W.
Schaumann
Schuller E. *Pres*

- Moruzzi G., Magbun H. W. EEG a. Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 4, 455—473.
- Munkvad I. B. Acta psychiatr. neurol. Scand., 1955, 30, 5, 729—739.
- Muratorio A., Fabiani D. Omnia therap., 1956, 1, 2, 111—128.
- Mureseanu V., Simionovici M., Winter D. Viata med., 1959, 6, 1, 9—13.
- Nachmansohn D. Vitamins and Hormones, 1945, 3, 337.
- Nachmansohn D. Bull. Soc. chim. biol., 1957, 39, 9—10, 1021—1035.
- Namara B. P., Koelle L., Band H. C., Zillman A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1946, 38, 27—33.
- Napolitano L., Longo V. G. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 110, 2—3, 142—163.
- Nashold B. S. (Jr.). Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1959, 1, 68—69.
- Nashold J. B. S., Gillis J. J. P. J. Neuropathol. exp. Neurol., 1960, 19, 4, 580—590.
- Nathan P., Aprison M. N., Himwich H. E. Confinia Neurol., 1955, 15, 1, 1—10.
- O'Doherty D. S., Forstaer F. M. JAMA, 1953, 153, 63.
- Ohga A. Folia pharmacol. Japan, 1957, 53, 5, 850—860.
- Orsi C. Bull. chim. pharmac., 1956, 95, 10, 432—436.
- Ostenfeld I. Nord. med., 1955, 54, 40, 1523.
- Ostfeld A. M., Madine X., Unna K. R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1960, 128, 3, 265—272.
- Paton W. D. M. Ann. Rev. Physiol., 1958, 20, 431.
- Paton W. D. M., Perry W. L. M. J. Physiol. (Lond.), 1953, 119, 43—57.
- Pennington Veronica M. J. Am. Geriatr. Soc., 1959a, 7, 1, 79—80.
- Pennington Veronica M. J. Amer. Geriatr. Soc., 1959b, 7, 8, 656—659.
- Proostij-Hartzema E. G. van. J. Physiol. (France), 1958, 50, 2, 464—469.
- Raymond M. J., Lucas C. J. Brit. Med. J., 1956, 4973, 952—954.
- Reuse J. J. Arch. int. Pharmacodyn., 1952, 81, 1, 117—121.
- Reventlow I. Acta pharmacol. toxicol., 1959, 16, 2, 136—143.
- Richards R. K. Biochem. Pharmacology, 1961, 8, 1, 143, 480.
- Rinaldi F., Himwich H. E. Arch. Neurol. Psychiatr., 1955a, 73, 4, 387—395.
- Rinaldi F., Himwich H. E. id., 1955b, 73, 41, 396—402.
- Rinaldi F., Himwich H. E. Confinia neurol., 1955c, 15, 4, 2092.
- Rinaldi F., Himwich H. E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955d, 61, 27.
- Roger A., Rossi G. F., Zirondoli A. EEG a. Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 1, 1—13.
- Rossi G. F., Zanchetti A. Arch. ital. Biol., 1957, XCV, 3—4.
- Ruge D. J. Neurosurg., 1954, 11, 77.
- Rümke Chr. L. Arzneimittel Forsch., 1958, 8, 11, 731—732.
- Russel R. W. Discovery, 1956, 17, 8, 314—318.
- Sachs E. J. J. Neurosurg., 1957, 14, 1, 22—27.
- Sacra P., McCall J. D. Arch. int. Pharmacodyn., 1958, 117, 1—2, 1—8.
- Sacra P., Rice W. B., McCall J. D. Canad. J. Biochem. Physiol., 1957, 35, 12, 1151—1152.
- Samaan K. a. Saad. Chem. Abstr., 1939, 33, 10, 3881.
- Scager C. P., Leitch A. Brit. Med. J., 1956, 5006, 1407—1409.
- Scarcella M. Lavoro neuropsychiatr., 1958, 23, 3, 471—488.
- Seevars M. H. Fed. Proc., 1954, 13, 2, 672—684.
- Schallek W., Kuehn A. Arch. int. Pharmacodyn., 1959, 120, 3—4, 319—333.
- Sharpless S., Jasper H. Brain, 1956, 79, 665.
- Schaumann O. Med. Klin. 1959a, 21, 901—904.
- Schaumann W. Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1959b, 237, 3, 229—240.
- Schuller E. Presse méd., 1959a, 67, 29, 1195.

- Schuller E. id., 1959b, 67, 30, 1239—1242.
 Schwab R. S., Leigh D. JAMA, 1949, 139, 629—634.
 Silvestrini B., Longo V. G. Arch. int. Pharmacodyn., 1959, 119, 3—4, 359—366.
 Smythies J. R. Lancet, 1958, 2, 7041, 308—313.
 Sollmann T. A. manual of pharmacology and its application to therapeutics and toxicology. Philadelphia, 1943.
 Souleras A., Soulerac M. L. J. Physiol. (France), 1957, 49, 1, 381—385.
 Starzl T. E., Niemer W. T., Doll M., Forgrave P. R. J. Neuropathol. exper. Neurol., 1953, 12, 262—276.
 Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun H. W. J. Neurophysiol., 1951, 14, 479.
 Stoll H. C. Am. J. Med. Sci., 1948, 215, 5, 577—592.
 Stone G. C. J. Compar. Physiol. Psychol., 1960, 53, 1, 33—37.
 Stone W. E. Am. J. Physiol., 1957, 36, 4, 222—255.
 Straub W. Dtsch. med. Wschr., 1911, 38, 1462.
 Tashev Th. G. Fol. med. (Bulg.), 1959, 1, 2, 93—98.
 Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Mucha A., Cook L., Mattis P., Follows E. J. Pharmacol. exp. Ther., 1959, 125, 1, 28—34.
 Tokizane T., Kawakami M., Gellhorn E. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 113, 1—2, 217—232.
 Tripod J. Brit. J. Pharmacol. Chemoter., 1949, 4, 323—328.
 Tripod J., Studer A., Meier R. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 112, 3—4, 319—341.
 Turai J. Zbl. f. Chir., 1956, 33a, 1813—1817.
 Vinarová M., Vinař O., Vojtechovsky M. Časopis lek. česky, 1958, 97, 34, 1059—1062.
 Vitek V., Rysanek K. Nature, 1960, 186, 4720, 244.
 Vogt M. J. Physiol. (Lond.), 1954, 123, 451.
 Vogt M. Brit. Med. Bull., 1957, 13, 166.
 Vogt M. Biochem. Pharmacol., 1961, 8, 1, 81, 266.
 Vojtechovsky M. Acta psychiatr. neurol. Scand., 1958, 33, 4, 514—518.
 Vojtechovsky M., Grof S., Vitek V., Ryšanek K., Bultašova H. Wien. Zschr. Nervenheilk., 1960, 17, 3—4, 279—308.
 Vojtechovsky M., Ryšanek K., Vitek V., Psychiatr. Neurol., 1960, 139, 6, 406—415.
 Vojtechovsky M., Vitek V., Ryšanek K., Bultašova H. Experientia, 1958, 14, 11, 422—423.
 Votava Z., Holda J. Activ. nerv. super., 1961, 3, 1, 33—39.
 Walther H. Naturwissenschaften, 1962, 49, 10, 236—237.
 Ward A. A. (Jr.) Neurosurg., 1950, 7, 398—402.
 Wasser P. J. Pharmacy Pharmacol., 1960, 12, 577—594.
 Wescor W. C., Green K. E., McNamara B. P., Krop S. J. Pharmacol. exp. Ther., 1948, 92, 63—72.
 White R. P., Royajy L. D. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 127, 3—4, 260—273.
 Wikler A. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1952, 79, 2, 261—265.
 Zaimis E. J. J. Physiol. (Lond.), 1953a, 122, 238—251.
 Zaimis E. J. Acta neuroveget., 1953b, 7, 115—125.
 Zanchetti A., Wang S. C., Moruzzi G. EEG a. Clin. Neurophysiol., 1952, 4, 357—361.
 Zettler G., Drescher J. Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1955, 205, 1—2, 116—117.
 Zettler G., Schlosser L. Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1955, 224, 159.
 Zier A., Doshay L. J. Neurology, 1954, 4, 682—689.

Введение

Глава I. Физиологические и фармакологические эффекты лекарственных средств

Вещества, влияющие на нервную систему
 Изменения под влиянием лекарственных средств
 Изменения в деятельности нервной системы
 Влияние лекарственных средств на проводимость нервных волокон
 Влияние лекарственных средств на синапсы
 Заключение

Глава II. Экспериментальные исследования влияния лекарственных средств на нервную систему

Влияние лекарственных средств на центральную нервную систему
 Изменения в деятельности центральной нервной системы
 Противосудорожные средства
 Повышение порога судорожной готовности
 Экспериментальные исследования влияния лекарственных средств на центральную нервную систему
 Влияние лекарственных средств на эндокринную систему
 Изменения в деятельности эндокринной системы
 Липиды и липидные препараты
 Потенцирование синергического действия
 Гетерогенные эффекты лекарственных средств
 Эффекты лекарственных средств и других препаратов
 Некоторые замечания

Глава III. Применение лекарственных средств

Применение лекарственных средств
 Применение лекарственных средств
 Применение лекарственных средств
 Побочные действия лекарственных средств
 Литература

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава I. Физиологические основы фармакологических эффектов централь-	9
нодействующих холинолитических средств	
Вещества преимущественно центрального холинолитического действия	—
Изменения синаптической передачи в центральной нервной системе	
под влиянием центральных холинолитиков	47
Изменение спонтанной биоэлектрической активности	—
Влияние некоторых центральнодействующих холинолитиков на	
проведение афферентных импульсов	59
Влияние холинолитиков на проведение эфферентных импульсов	77
Заключение	84
Глава II. Экспериментальные обоснования применения центральных холи-	87
нолитиков в практической медицине	
Влияние центральных холинолитиков на высшую нервную деятель-	
ность человека и животных	—
Изменения ориентировочной реакции (ОР) и эмоций под влиянием	
центральных холинолитиков	104
Противосудорожные свойства центральных холинолитиков	118
Повышение центральными холинолитиками устойчивости организма	
к шокогенным факторам	127
Экспериментальный острый отек — набухание мозга и его предупреж-	
дение центральными холинолитиками	135
Влияние центральных холинолитиков на некоторые функции нейро-	
эндокринной системы	144
Изменение некоторых видов обмена под влиянием центральных хо-	
линолитиков	149
Потенцирование действия снотворных и наркотиков	152
Синерго-антагонизм в действии центральных холинолитиков и аналь-	
гетиков	158
Эффекты комбинированного применения центральных холинолитиков	
и других транквилизаторов	175
Некоторые периферические эффекты центральных холинолитиков	183
Заключение	185
Глава III. Применение центральных холинолитиков в практической меди-	194
цине	
Применение центральных холинолитиков в анестезиологии	—
Применение центральных холинолитиков в невропатологии и психиат-	
рии	213
Применение центральных холинолитиков в терапии внутренних забо-	
леваний и токсикологии	244
Побочное действие центральных холинолитиков. Устранение возмож-	
ных осложнений и меры помощи при передозировках	254
Литература	260
	279

ПЕТР ПРОКОФЬЕВИЧ ДЕНИСЕНКО

Центральные холинолитики
Фармакология и клиническое применение

P. P. DENISENKO

Central cholinolytics
(Pharmacology and its use in
practical treatment)

P. P. DENISENKO

Zentrale Cholinolytika
(Pharmakologie und klinische
Verwendung)

Редактор *А. М. Фридман*

Техн. редактор *Т. И. Бугрова*

Корректоры *В. С. Сапожников* и *Г. В. Ананьев*

Переплет художника *Д. А. Андреева*

Сдано в набор 31/XII 1964 г.	Подписано к печати 8/IV 1965 г.
Формат бумаги 60×90 ¹ / ₁₆ .	Бум. л. 8,75. Печ. л. 17,5.
Учетно-изд. л. 19,07.	Тираж 2500 экз. ЛН-79. М-12754.
Заказ № 4.	Цена 1 р. 48 к.

Издательство «Медицина», Ленинградское отделение.
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10.
Ленинградская типография № 4 Главполиграфпрома Государ-
ственного комитета Совета Министров СССР по печати, Социа-
листическая, 14.

нбев

/IV 1965 г.
ч. л. 17,5.
М-12754.

ление.

а Государ-
ати, Соцна.

1943

УЕИТДАНБЛЕХХОНМТМКМ